

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr BÉSYLATE DE CISATRACURIUM INJECTABLE Solution pour injection

2 mg/mL de cisatracurium (sous forme de bésylate de cisatracurium)

Fiole multidoses de 10 mL

Inhibiteur neuromusculaire squelettique non dépolarisant

Ce médicament ne doit être administré que par des professionnels qualifiés connaissant bien son mode d'action, ses caractéristiques et ses risques.

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de préparation : le 18 août 2014

N° de contrôle : 176645

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS SECONDAIRES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	26
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	33

Pr BÉSYLATE DE CISATRACURIUM INJECTABLE

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
intraveineuse	solution pour injection / 2 mg/mL – fiole multidose de 10mL	Alcool benzylique, acide benzènesulfonique et eau pour préparations injectables.

Le bésylate de cisatracurium injectable à 2 mg/mL – 10 mL renferme de l'alcool benzylique. Il ne doit donc pas être administré à des nouveau-nés. Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le bésylate de cisatracurium injectable est un inhibiteur neuromusculaire squelettique non dépolarisant, à début d'action et à durée d'action intermédiaires, indiqué comme adjuvant à l'anesthésie générale pour faciliter l'intubation endotrachéale non urgente et pour fournir un relâchement des muscles squelettiques pendant les interventions chirurgicales ou la ventilation mécanique.

Gériatrie (> 65 ans) :

Le délai écoulé jusqu'au blocage maximal est prolongé d'environ 1 minute chez les personnes âgées. Pour plus de détails, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie et insuffisance rénale.**

Pédiatrie (≤ 12 ans) :

Il convient d'ajuster la dose chez les enfants de 2 à 12 ans. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Doses initiales.**

CONTRE-INDICATIONS

Le bésylate de cisatracurium injectable à 2 mg/mL – 10 mL renferme de l'alcool benzylique, utilisé à titre d'agent de conservation. Il est contre-indiqué chez :

- les nouveau-nés (nourrissons ayant moins d'un mois) et les nourrissons de faible poids à la naissance. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**.
- les patients qui présentent une hypersensibilité au bésylate de cisatracurium injectable ou à l'un des ingrédients de la composition de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- les patients qui présentent une hypersensibilité aux agents bis-benzyloquinolinium.
- les patients ayant une hypersensibilité connue à l'alcool benzylique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

Le bésylate de cisatracurium injectable doit être administré à des doses soigneusement ajustées par des cliniciens expérimentés qui sont familiarisés avec les effets du médicament et ses complications possibles, ou sous leur supervision. Le médicament ne doit pas être administré à moins que le personnel et le matériel pour la réanimation et pour le maintien des fonctions vitales (intubation endotrachéale, ventilation assistée, oxygénothérapie) et qu'un antagoniste du bésylate de cisatracurium ne soient immédiatement accessibles. Il est recommandé d'utiliser un stimulateur des nerfs périphériques pour mesurer la fonction neuromusculaire durant l'administration du bésylate de cisatracurium afin de surveiller l'effet du médicament, de déterminer la nécessité de doses supplémentaires et de confirmer la récupération du blocage neuromusculaire.

Le bésylate de cisatracurium injectable n'a pas d'effets connus sur la conscience, le seuil de la douleur, la pensée ni la mémoire. Pour éviter la détresse du patient, on ne doit pas provoquer le blocage neuromusculaire avant qu'il ne soit inconscient.

Généralités

Étant donné son début d'action intermédiaire, le bésylate de cisatracurium injectable n'est pas recommandé pour l'intubation endotrachéale en séquence rapide.

Les patients sensibles à l'hypothermie peuvent nécessiter une réduction du débit de perfusion du bésylate de cisatracurium injectable. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Les déséquilibres acido-basiques et (ou) électrolytiques peuvent potentialiser ou contrecarrer l'action des inhibiteurs neuromusculaires. Leur effet peut être augmenté par des sels de

magnésium administrés dans le traitement de la pré-éclampsie ou de l'éclampsie.

Étant donné que le bésylate de cisatracurium injectable n'a pas été étudié chez des patients qui présentent de l'asthme, il faut l'administrer avec prudence à ce type de patients. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/Résistance, Anaphylaxie et réactions allergiques**.

On ne dispose d'aucune donnée pour étayer l'emploi du bésylate de cisatracurium injectable en injection intramusculaire.

Le bésylate de cisatracurium injectable est acide (pH de 3,25 à 3,65) et ne doit donc pas être mélangé avec des solutions alcalines ayant un pH supérieur à 8,5 (p. ex., solutions de barbituriques). Le bésylate de cisatracurium injectable est également une solution hypotonique qui ne doit pas être administrée dans un dispositif de transfusion sanguine.

Le bésylate de cisatracurium injectable en flacon multidose renferme de l'alcool benzylique, ce qui peut entraîner une toxicité lorsqu'on l'administre localement dans les tissus nerveux. L'exposition à des quantités excessives d'alcool benzylique a été associée à des cas de toxicité (hypotension, acidose métabolique), particulièrement chez les nouveau-nés, et à une incidence accrue de kernictère, particulièrement chez les prématurés de petite taille. Des cas de décès ont été signalés à la suite d'une exposition à des quantités excessives d'alcool benzylique, particulièrement chez des prématurés. La quantité d'alcool benzylique des médicaments est habituellement considérée comme négligeable comparativement à celle des solutions de rinçage contenant de l'alcool benzylique. Lors de l'administration de doses élevées de médicaments renfermant cet agent de conservation, il faut tenir compte de la quantité totale d'alcool benzylique administrée. La quantité d'alcool benzylique entraînant une toxicité est inconnue. Si le patient a besoin de doses supérieures à la dose recommandée ou d'autres médicaments renfermant cet agent de conservation, le médecin doit tenir compte de la charge métabolique quotidienne totale d'alcool benzylique provenant de toutes les sources. Les flacons unidoses (5 mL) de bésylate de cisatracurium injectable ne renferment pas d'alcool benzylique. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**.

Carcinogénèse et mutagenèse

On n'a pas effectué d'études à long terme chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du bésylate de cisatracurium.

Le bésylate de cisatracurium a fait l'objet d'une série de quatre tests à court terme de la mutagénicité. On n'a pas observé de mutagénicité avec le cisatracurium dans le test d'Ames sur *Salmonella*, dans l'étude cytogénique de la moelle osseuse chez le rat ni dans l'étude cytogénique lymphocytaire *in vitro* chez l'humain. Tout comme pour l'atracurium, le test des cellules du lymphome chez la souris était positif en présence ou en l'absence d'activation métabolique exogène (foie de rat S-9). En l'absence de S-9 il y a eu mutagénicité à des concentrations de cisatracurium *in vitro* de 40 mcg/mL et plus. En présence de S-9, il y a eu mutagénicité à la concentration de 300 mcg/mL, mais pas aux autres concentrations, qu'elles soient supérieures ou inférieures.

Appareil cardiovasculaire

Les doses recommandées de bésylate de cisatracurium injectable n'ont pas d'effets cliniquement significatifs sur la fréquence cardiaque; par conséquent, le bésylate de cisatracurium injectable ne contrebalance pas la bradycardie provoquée par de nombreux anesthésiques ou par une stimulation vagale.

Système endocrinien/métabolisme

Hyperthermie maligne (HM)

Dans une étude sur les porcs sensibles à l'HM, le bésylate de cisatracurium n'a pas entraîné d'HM. Le bésylate de cisatracurium injectable n'a pas été étudié chez les patients sensibles à l'HM. Étant donné que l'HM peut apparaître en l'absence d'agents déclenchants connus, le clinicien doit être en mesure de la reconnaître et de la traiter chez tout patient subissant une anesthésie générale.

Foie/voies biliaires/pancréas

Foie

Pour plus de détails, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Reins et foie**.

Système nerveux

Les patients atteints d'hémiplégie ou de paraplégie peuvent également manifester une résistance aux inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants dans les membres touchés. Pour éviter une dose inadéquate, une surveillance du bloc neuromusculaire doit être effectuée sur le membre intact.

De faibles doses d'inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants peuvent avoir un effet marqué chez les patients atteints d'affections neuromusculaires, comme la myasthénie grave ou le syndrome myasthénique (syndrome de Lambert-Eaton). Dans ces cas, comme pour d'autres affections où il y a risque de prolongation du blocage neuromusculaire (p. ex., affection neuromusculaire, carcinomatose, cachexie grave ou affaiblissement), on recommande l'utilisation d'un stimulateur des nerfs périphériques et d'une dose initiale de bésylate de cisatracurium injectable ne dépassant pas 0,02 mg/kg afin d'évaluer la profondeur du blocage neuromusculaire et de connaître les besoins posologiques.

Unité des soins intensifs (USI) :

Lorsqu'on envisage administrer du bésylate de cisatracurium injectable ou tout autre inhibiteur neuromusculaire à un patient traité à l'unité des soins intensifs, il est recommandé d'assurer une surveillance continue de la transmission neuromusculaire à l'aide d'un stimulateur des nerfs périphériques durant l'administration et la récupération. On ne doit pas administrer de doses supplémentaires de bésylate de cisatracurium injectable ou de tout autre inhibiteur neuromusculaire avant la réapparition de la première réponse à la stimulation des nerfs périphériques. En l'absence de réponse, on doit interrompre la perfusion jusqu'à obtention d'une réponse.

Emploi à long terme dans les unités de soins intensifs (USI) :

Afin de réduire le risque de prolongation du blocage neuromusculaire et autres complications pouvant survenir après l'administration à long terme à l'USI, le bésylate de cisatracurium injectable ou tout autre inhibiteur neuromusculaire doit être administré à des doses soigneusement ajustées par des cliniciens expérimentés qui sont familiarisés avec les effets du médicament et avec les techniques adéquates de surveillance à l'aide d'un stimulateur des nerfs périphériques, ou sous leur supervision.

La perfusion continue ou l'administration intermittente de bolus pour soutenir la ventilation mécanique à long terme n'ont pas été suffisamment étudiées pour permettre des recommandations posologiques. On ne dispose que de peu de données concernant l'innocuité et l'efficacité d'une perfusion à long terme de bésylate de cisatracurium durant la ventilation mécanique à l'USI (jusqu'à 2 jours, n = 37; de 2 à 4 jours, n = 19; de 4 à 6 jours, n = 12) et d'aucune donnée quant à une période d'administration de plus de 6 jours. Par conséquent, aucune posologie ne peut être recommandée à l'heure actuelle. Dans de rares cas, l'administration à long terme d'inhibiteurs neuromusculaires pour faciliter la ventilation mécanique dans les conditions de l'USI a été associée à un état prolongé de paralysie et (ou) d'affaiblissement des muscles squelettiques, effets d'abord observés lorsque l'on tentait de sevrer le patient du ventilateur. Chez ces patients, les effets des inhibiteurs neuromusculaires peuvent être augmentés par d'autres médicaments (p. ex., antibiotiques à large spectre, agents narcotiques et [ou] stéroïdes) ou par des troubles tels un déséquilibre électrolytique ou acido-basique, des périodes d'hypoxie de durée variable ou un affaiblissement extrême. De plus, les patients immobilisés pendant de longues périodes présentent fréquemment des symptômes apparentés à l'atrophie musculaire due à l'inactivité. Le tableau de récupération peut varier d'un retour de la force et des mouvements de tous les muscles à une récupération initiale du mouvement des muscles de la face et des petits muscles des extrémités, suivie du mouvement des autres muscles. Dans de rares cas, la récupération peut exiger une longue période, voire même une réadaptation. Par conséquent, lorsqu'une ventilation mécanique de longue durée est nécessaire, il faut évaluer les risques et les avantages d'un blocage neuromusculaire. Le syndrome de polynévrite critique associé à la septicémie et à la défaillance multiviscérale peut être associé à une paralysie musculaire prolongée, mais peut aussi survenir en l'absence de l'emploi de myorésolutifs. Par conséquent, le rôle des myorésolutifs dans l'apparition de la paralysie prolongée à l'USI n'a pas été tout à fait élucidé.

Reins et Foie

Le cisatracurium est soumis à une dégradation dans l'organisme au pH et à la température physiologiques par la voie d'élimination organo-indépendante de Hofmann pour former la laudanosine et le métabolite acrylate monoquatenaire. Aucune altération cliniquement significative dans le tableau de récupération n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique après administration de 0,1 mg/kg (2 x DE₉₅; deux fois la dose nécessaire pour supprimer à 95 % la contraction du muscle adducteur du pouce en réponse à la stimulation du nerf cubital) de cisatracurium. L'effet met environ 1 minute de moins à se produire chez les patients atteints d'hépatopathie au stade terminal et environ 1 minute de plus chez les patients atteints d'insuffisance rénale que chez les témoins adultes en bonne santé.

Sensibilité/Résistance

Anaphylaxie

On a signalé des réactions anaphylactiques graves aux inhibiteurs neuromusculaires, y compris au bésylate de cisatracurium injectable. Dans certains cas, ces réactions ont mis la vie des patients en danger ou ont été mortelles. Étant donné la gravité possible de ces réactions, il est recommandé de prendre les précautions nécessaires, comme prévoir l'accès immédiat à un traitement d'urgence approprié. Il faut également prendre les précautions qui s'imposent chez les personnes qui ont déjà eu des réactions anaphylactiques à d'autres inhibiteurs neuromusculaires, car on a signalé des cas de réactivité croisée entre des inhibiteurs neuromusculaires, dépolarisants et non dépolarisants, dans cette classe de médicaments.

Réactions allergiques

Étant donné que des cas de réactivité croisée allergique ont été signalés dans cette classe de médicaments, il faut demander aux patients s'ils ont déjà eu des réactions anaphylactiques à d'autres inhibiteurs neuromusculaires. De plus, on doit informer les patients que des cas de réactions anaphylactiques graves aux inhibiteurs neuromusculaires, y compris au bésylate de cisatracurium injectable, ont été signalés.

Brûlures

On a constaté que les brûlés présentent une résistance aux inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants, y compris l'atracurium. L'importance de cette réponse modifiée dépend de l'étendue des brûlures et du temps écoulé depuis celles-ci. Le bésylate de cisatracurium injectable n'a pas été étudié chez les brûlés; cependant, d'après sa similarité structurale avec l'atracurium, il est possible qu'il faille augmenter les doses et que la durée d'action soit raccourcie si le bésylate de cisatracurium injectable est administré à ce genre de patients.

Populations particulières

Femmes enceintes

Les épreuves tératologiques sur les rates n'ont révélé aucune toxicité chez la rate ou le fœtus ni aucun effet tératogène. Voir **TOXICOLOGIE, Reproduction et Tératologie**. Aucune étude comparative adéquate sur le bésylate de cisatracurium injectable n'a été menée chez la femme enceinte. Comme les études sur les animaux ne correspondent pas toujours à la réponse chez l'humain, le bésylate de cisatracurium injectable ne doit être utilisé durant la grossesse que si c'est vraiment nécessaire.

Travail et accouchement

L'utilisation du bésylate de cisatracurium injectable au cours du travail, ou de l'accouchement par voie vaginale ou par césarienne n'a pas fait l'objet d'études chez la femme, et l'on ne sait pas si le bésylate de cisatracurium administré à la mère a des effets sur le fœtus. Des doses de 0,2 ou 0,4 mg/kg (de 4 ou 8 x DE₉₅ humaine) de bésylate de cisatracurium données à des beagles femelles soumises à une césarienne ont présenté des taux négligeables de bésylate de cisatracurium dans les vaisseaux sanguins ombilicaux de la progéniture et aucun effet délétère chez les chiots.

Femmes qui allaitent

On ignore si le bésylate de cisatracurium est excrété dans le lait humain. Étant donné que beaucoup de médicaments le sont, il faut user de prudence après l'administration de bésylate de cisatracurium injectable à une femme qui allaite.

Enfants (≤ 12 ans)

On doit administrer une dose plus faible chez les enfants de 2 à 12 ans. Le bésylate de cisatracurium injectable n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans. (Voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** pour l'expérience clinique et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour les recommandations chez l'enfant de 2 à 12 ans.)

Le bésylate de cisatracurium injectable en flacon multidose de 10 mL renferme de l'alcool benzylique comme agent de conservation. L'alcool benzylique a été associé à des réactions indésirables graves et à des décès, particulièrement chez des enfants. Le « syndrome de respiration haletante » (*gasping syndrome*) (caractérisé par une dépression du système nerveux central, une acidose métabolique, une respiration laborieuse et la présence d'un taux élevé d'alcool benzylique et de ses métabolites dans le sang et l'urine) a été associé à l'administration de doses d'alcool benzylique > 99 mg/kg/jour chez des nouveau-nés (nourrissons ayant moins d'un mois) et des nourrissons de faible poids à la naissance. Les symptômes suivants peuvent également survenir : détérioration neurologique progressive, convulsions, hémorragie intracrânienne, anomalies hématologiques, lésions de la peau, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, hypotension, bradycardie et collapsus cardiovasculaire. On ne doit pas administrer le bésylate de cisatracurium injectable à des nouveau-nés. Bien qu'aux doses thérapeutiques normales ce produit renferme des quantités d'alcool benzylique qui sont beaucoup plus faibles que celles signalées en association avec le « syndrome de respiration haletante », la quantité minimale d'alcool benzylique entraînant une toxicité est inconnue. Les prématurés et les nourrissons de faible poids à la naissance, ainsi que les patients recevant des doses élevées, sont plus susceptibles de manifester une toxicité.

Les médecins administrant ce médicament et d'autres médicaments renfermant de l'alcool benzylique doivent tenir compte de la charge métabolique quotidienne totale d'alcool benzylique provenant de toutes les sources. Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Le bésylate de cisatracurium a été administré en toute innocuité au cours d'études cliniques à 130 personnes âgées (≥ 65 ans), y compris à un sous-groupe de patients atteints de maladies cardiovasculaires importantes. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**.

Les différences mineures dans la pharmacocinétique du cisatracurium entre les personnes âgées et les adultes plus jeunes ne sont pas associées à des différences cliniquement significatives dans le tableau de récupération du cisatracurium après une dose unique de 0,1 mg/kg (2 x DE₉₅); cependant le délai écoulé jusqu'au blocage maximal est prolongé d'environ 1 minute chez les personnes âgées. (Voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**.)

Les effets de l'hémofiltration, de l'hémodialyse et de l'hémoperfusion sur les taux plasmatiques du bésylate de cisatracurium et de ses métabolites ne sont pas connus.

EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets secondaires ont été peu fréquents parmi les 908 patients ayant subi diverses interventions chirurgicales et qui ont reçu du cisatracurium conjointement avec une anesthésie par inhalation, par des opioïdes ou par le propofol, dans le cadre d'études cliniques menées en Europe et aux États-Unis.

Effets secondaires du médicament peu fréquents durant les études cliniques (< 1 %)

Les effets secondaires suivants ont été jugés par les chercheurs participant aux études cliniques comme ayant une relation possible avec l'administration du cisatracurium (fréquence inférieure à 1 %) :

Appareil cardiovasculaire : bouffées vasomotrices (0,2 %), hypotension (0,2 %), bradycardie (0,4 %)

Appareil respiratoire : bronchospasme (0,2 %)

Peau et annexes cutanées : éruptions cutanées (0,1 %)

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Outre les effets secondaires observés lors d'études cliniques, l'administration concomitante de cisatracurium et d'un ou plusieurs anesthésiques a été associée à d'autres réactions qui se sont produites en pratique clinique postcommercialisation. Il est impossible de déterminer la fréquence de ces réactions parce qu'elles sont signalées à titre volontaire et se rapportent à une population dont on ne connaît pas l'effectif. Elles sont énumérées ci-dessous en raison de leur gravité, de la fréquence des cas signalés ou du lien causal qui pourrait exister avec le cisatracurium.

Générales Réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes qui, dans certains cas, ont mis la vie des patients en danger ou ont été mortelles. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il est impossible d'estimer leur fréquence avec certitude. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**. On a signalé de rares cas de respiration sifflante, de laryngospasme, de bronchospasme, d'éruption cutanée et de démangeaisons après l'administration de cisatracurium chez des enfants. Ces réactions indésirables n'étaient pas graves; il a été impossible d'en établir l'étiologie avec certitude.

Appareil locomoteur : Blocage neuromusculaire prolongé et bloc neuromusculaire

inadéquat.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Succinylcholine

L'administration de bésylate de cisatracurium injectable avant la succinylcholine en vue d'atténuer les effets secondaires de cette dernière n'a pas été étudiée.

L'emploi du bésylate de cisatracurium à divers degrés de récupération consécutive au blocage neuromusculaire provoqué par la succinylcholine a été évalué chez un nombre limité de patients. L'administration de 0,1 mg/kg (2 x DE₉₅) de cisatracurium à 10 % (n = 15) ou à 95 % (n = 15) de récupération après une dose de succinylcholine permettant l'intubation (1 mg/kg) a produit un blocage neuromusculaire ≥ 95 %. Le délai écoulé jusqu'au blocage maximal après administration de bésylate de cisatracurium injectable est réduit d'environ 2 minutes avec administration préalable de succinylcholine. L'administration préalable de succinylcholine n'a eu aucun effet sur la durée du blocage neuromusculaire après l'administration d'un bolus initial ou de bolus d'entretien de bésylate de cisatracurium injectable. Les besoins posologiques du bésylate de cisatracurium administré par perfusion sont comparables ou légèrement supérieurs chez les patients qui ont reçu de la succinylcholine avant les perfusions de bésylate de cisatracurium, par rapport aux patients qui n'en ont pas reçu.

Autres myorésolutifs non dépolarisants

Bien qu'on n'ait pas fait d'études systématiques dans les études cliniques, aucune interaction médicamenteuse n'a été observée lorsque le vécuronium, le pancuronium ou l'atracurium ont été administrés à divers degrés de récupération consécutive à des doses uniques ou à des perfusions de cisatracurium.

Anesthésiques par inhalation

L'administration d'anesthésiques par inhalation peut prolonger la durée d'action cliniquement efficace des doses initiales et des doses d'entretien de bésylate de cisatracurium injectable et nécessiter une réduction du débit moyen de perfusion de bésylate de cisatracurium injectable. L'importance de ces effets peut dépendre de la durée d'administration des agents volatils. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Doses d'entretien et **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

Anesthésique intraveineux

Dans les études cliniques, le propofol n'a pas eu d'effets sur la durée d'action ni sur les besoins posologiques de cisatracurium.

Anticonvulsivants

Une résistance aux inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants a été montrée chez des patients

qui recevaient au long cours de la phénytoïne ou de la carbamazépine. Bien que les effets d'un traitement à long terme à la phénytoïne ou à la carbamazépine sur l'action du bésylate de cisatracurium soient inconnus, on peut s'attendre à des durées de blocage légèrement plus courtes, et il peut être nécessaire d'augmenter les débits de perfusion.

Autres médicaments

Les autres médicaments qui peuvent augmenter l'effet des inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants comme le bésylate de cisatracurium comprennent certains antibiotiques (p. ex., aminosides, tétracyclines, bacitracine, polymyxine, lincomycine, clindamycine, colistine et colistiméthate sodique), les sels de magnésium, le lithium, les anesthésiques locaux, la procaïnamide et la quinidine.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interaction médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Il n'existe aucune interaction connue entre le bésylate de cisatracurium et les épreuves de laboratoire.

Effets du médicament sur le mode de vie

Il n'existe aucune interaction connue entre le bésylate de cisatracurium et le mode de vie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Les flacons multidoses de 10 mL de bésylate de cisatracurium injectable renferment de l'alcool benzylique. Voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.
- Le bésylate de cisatracurium injectable ne doit être administré que par voie intraveineuse. Ce médicament ne doit être administré que par des cliniciens expérimentés familiarisés avec l'emploi des inhibiteurs neuromusculaires, ou sous leur supervision. La posologie doit être individualisée dans chaque cas.
- Pour éviter la détresse du patient, le bésylate de cisatracurium injectable ne doit PAS être administré avant l'induction de la perte de conscience. Il ne doit PAS être mélangé avec des solutions alcalines (p. ex., solutions de barbituriques) dans la même seringue, ni administré simultanément par la même aiguille.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Les renseignements sur la posologie ci-dessous sont fournis uniquement à titre de guide. Les doses de bésylate de cisatracurium injectable doivent être individualisées, et un stimulateur des nerfs périphériques doit être utilisé pour mesurer la fonction neuromusculaire pendant l'administration du bésylate de cisatracurium injectable afin de surveiller l'effet du médicament, de déterminer la nécessité de doses supplémentaires et de confirmer la récupération du blocage neuromusculaire. L'utilisation d'un stimulateur des nerfs périphériques permettra d'utiliser plus avantageusement le bésylate de cisatracurium injectable, de réduire au minimum la possibilité de surdosage ou de sous-dosage et d'aider à l'évaluation de la récupération.

Adultes :

Doses initiales

Pour l'intubation, on peut choisir l'une des deux doses suivantes de cisatracurium d'après le délai désiré avant l'intubation et la durée prévue de l'intervention chirurgicale. Les doses de 0,15 mg/kg (3 x DE₉₅) et de 0,20 mg/kg (4 x DE₉₅) de cisatracurium, comme composant d'une technique d'induction-intubation au propofol/protoxyde d'azote/oxygène, peuvent chacune produire habituellement des conditions bonnes ou excellentes pour l'intubation endotrachéale en 1,5 à 2,0 minutes. La durée d'action efficace sur le plan clinique de 0,15 et de 0,20 mg/kg de cisatracurium durant l'anesthésie au propofol est de 55 minutes (plage : de 44 à 74 min) et de 61 minutes (plage : de 41 à 81 min), respectivement. De plus faibles doses peuvent demander plus de temps pour que l'on obtienne des conditions d'intubation satisfaisantes. Outre la dose de l'inhibiteur neuromusculaire, la présence d'adjuvants à l'induction (p. ex., fentanyl et midazolam) et la profondeur de l'anesthésie sont des facteurs qui peuvent influencer les conditions d'intubation. Des doses de cisatracurium atteignant 8 fois la DE₉₅ (0,40 mg/kg) ont été administrées à un nombre limité de sujets adultes en bonne santé (n = 15) et de patients atteints de maladies cardiovasculaires graves (n = 31). Les plus fortes doses sont associées à une plus longue durée de l'efficacité clinique. (Voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.**)

Maladies cardiovasculaires

On n'a pas observé d'effets hémodynamiques importants après l'administration de doses allant jusqu'à 0,30 mg/kg (6 x DE₉₅) de bésylate de cisatracurium injectable à des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire (classe I-III de la *New York Heart Association*). Cependant, les données sont limitées pour les doses supérieures à 0,30 mg/kg chez cette catégorie de patients. À la dose de 0,10 mg/kg, il peut être nécessaire de prolonger l'intervalle entre l'administration de bésylate de cisatracurium injectable et la tentative d'intubation afin de permettre des conditions d'intubation satisfaisantes.

Gériatrie et insuffisance rénale

Comme le délai pour obtenir un blocage neuromusculaire complet est plus long chez les personnes âgées et chez les insuffisants rénaux, il peut être nécessaire chez ces patients de laisser un plus long intervalle entre l'administration de bésylate de cisatracurium injectable et la tentative d'intubation afin de permettre des conditions d'intubation satisfaisantes.

Doses d'entretien

Une dose de 0,03 mg/kg de cisatracurium est conseillée pour le maintien du blocage neuromusculaire durant une intervention chirurgicale prolongée. Les doses d'entretien de 0,03 mg/kg maintiennent chacune le blocage neuromusculaire pendant environ 20 minutes. Bien qu'une dose d'entretien soit généralement nécessaire de 40 à 50 minutes après une dose initiale de 0,15 mg/kg (3 x DE₉₅) de bésylate de cisatracurium injectable et de 50 à 60 minutes après une dose initiale de 0,20 mg/kg (4 x DE₉₅) de bésylate de cisatracurium injectable, la nécessité des doses d'entretien doit être déterminée selon les critères cliniques. Pour une durée d'action plus courte ou plus longue, des doses d'entretien plus faibles ou plus fortes peuvent être administrées.

L'isoflurane ou l'enflurane administrée avec le protoxyde d'azote et l'oxygène pour obtenir 1,25 CAM (concentration alvéolaire minimale) peut prolonger la durée d'action cliniquement efficace des doses initiales et des doses d'entretien de bésylate de cisatracurium injectable. L'importance de ces effets peut dépendre de la durée d'administration des agents volatils. De 15 à 30 minutes d'exposition à 1,25 CAM d'isoflurane ou d'enflurane ont des effets minimes sur la durée d'action des doses initiales de bésylate de cisatracurium injectable; par conséquent, aucun ajustement de la dose initiale ne devrait être nécessaire lorsque le bésylate de cisatracurium injectable est administré peu de temps après l'administration des agents volatils. Au cours des interventions chirurgicales de longue durée, pendant l'anesthésie à l'enflurane ou à l'isoflurane, il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien de bésylate de cisatracurium injectable moins fréquentes ou de réduire ces doses.

Aucun ajustement de la dose initiale de bésylate de cisatracurium injectable n'est nécessaire lorsqu'on l'utilise chez des patients recevant une anesthésie au propofol.

Enfants :

Doses initiales

La dose recommandée de bésylate de cisatracurium injectable chez les enfants de 2 à 12 ans est de 0,10 mg/kg de cisatracurium administré pendant 5 à 10 secondes durant l'anesthésie à l'halothane ou aux opioïdes. Lorsqu'on administre 0,10 mg/kg de cisatracurium au cours d'une anesthésie stable par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène, un blocage neuromusculaire maximal est obtenu en 2,8 minutes en moyenne (plage : de 1,8 à 6,7 min) et produit un blocage cliniquement efficace, d'environ 28 minutes (plage : de 21 à 38 min). Le bésylate de cisatracurium injectable n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

Conditions particulières :

D'après ce qu'on connaît de l'action du bésylate de cisatracurium et des autres inhibiteurs neuromusculaires, les facteurs suivants doivent être envisagés lorsqu'on administre du bésylate de cisatracurium injectable :

Néphropathie et hépatopathie

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, les doses sont les mêmes que celles qui sont recommandées chez les adultes en bonne santé. Toutefois, les effets peuvent se faire sentir légèrement plus vite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et légèrement plus lentement en cas d'insuffisance rénale. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins et Foie.**

Médicaments ou affections provoquant une potentialisation du blocage neuromusculaire ou une résistance à celui-ci

Les patients atteints d'hémiplégie ou de parapégie peuvent présenter une plus grande résistance au cisatracurium; au contraire, ceux qui sont atteints de myasthénie grave, de syndrome myasthénique ou d'une autre maladie neuromusculaire peuvent être plus sensibles aux effets du cisatracurium. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux.**

On a constaté que les brûlés manifestaient une résistance aux inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants et peuvent nécessiter un ajustement de la posologie. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Brûlures.**

L'administration de cisatracurium en même temps que des anticonvulsivants, certains antibiotiques, des sels de magnésium, du lithium, des anesthésiques locaux, de la procaïnamide, et de la quinidine peuvent modifier la durée d'action du cisatracurium. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament.**

Hypothermie

Le débit de perfusion de l'atracurium nécessaire pour maintenir un relâchement musculaire adéquat, chez les sujets subissant un pontage aortocoronarien avec hypothermie provoquée (de 25°C à 28°C), est d'environ la moitié du débit nécessaire durant la normothermie. À cause de la similarité structurale entre le bésylate de cisatracurium et l'atracurium, un effet similaire sur le débit de perfusion du bésylate de cisatracurium injectable peut être envisagé.

Perfusion continue :

Perfusion dans la salle d'opération (SO)

Après administration d'un bolus initial de bésylate de cisatracurium injectable, une solution diluée de bésylate de cisatracurium injectable peut être donnée par perfusion continue à des adultes et à des enfants (≥ 2 ans) pour le maintien du blocage neuromusculaire pendant une intervention chirurgicale de longue durée. La perfusion de bésylate de cisatracurium doit être individualisée pour chaque patient. Le débit d'administration doit être ajusté selon la réponse du patient qui est déterminée par la stimulation des nerfs périphériques. La meilleure façon d'obtenir une dose précise est d'utiliser un appareil à perfusion de précision.

La perfusion de bésylate de cisatracurium doit débuter seulement après la preuve d'une récupération spontanée du bolus initial. Un débit de perfusion initial de 3 mcg/kg/min de cisatracurium peut être nécessaire pour contrecarrer rapidement la récupération spontanée de la

fonction neuromusculaire. Par la suite, un débit de 1 à 2 mcg/kg/min devrait être suffisant pour maintenir un blocage neuromusculaire continu dans la plage de 89 à 99 % chez la plupart des enfants et des adultes sous anesthésie par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène.

Une diminution du débit de perfusion pouvant aller jusqu'à 30 à 40 % doit être envisagée lorsqu'on administre le bésylate de cisatracurium au cours d'une anesthésie stable à l'isoflurane ou à l'enflurane (administrée avec protoxyde d'azote/oxygène pour obtenir 1,25 CAM). Une plus grande diminution du débit de perfusion du bésylate de cisatracurium peut être nécessaire lors de l'administration de longue durée d'isoflurane ou d'enflurane.

On peut prévoir que la récupération spontanée du blocage neuromusculaire après l'arrêt de la perfusion de bésylate de cisatracurium se manifesterait selon une vitesse comparable à celle qui suit l'administration d'un bolus unique.

Tableaux des débits de perfusion

La quantité de solution à perfuser nécessaire par minute dépend de la concentration du bésylate de cisatracurium dans cette solution, de la dose désirée de bésylate de cisatracurium et du poids du patient. La contribution de la solution perfusée aux exigences liquidiennes du patient devrait aussi être prise en considération. Le Tableau 1 et le Tableau 2 donnent des directives pour administrer en mL/h (équivalant à des microgouttes/min, lorsque 60 microgouttes = 1 mL) les solutions de bésylate de cisatracurium en concentrations de 0,1 mg/mL (10 mg/100 mL) ou de 0,4 mg/mL (40 mg/100 mL) de cisatracurium.

Tableau 1 Débits de perfusion de bésylate de cisatracurium pour le maintien du blocage neuromusculaire au cours de l'anesthésie par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène avec une solution de bésylate de cisatracurium à une concentration de 0,1 mg/mL

Poids du patient (kg)	Débit d'administration de bésylate de cisatracurium (mcg/kg/min)				
	1	1,5	2	3	5
	Débit de perfusion (mL/h)				
10	6	9	12	18	30
45	27	41	54	81	135
70	42	63	84	126	210
100	60	90	120	180	300

Tableau 2 Débit de perfusion de bésylate de cisatracurium pour le maintien du blocage neuromusculaire au cours de l'anesthésie par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène avec une solution de bésylate de cisatracurium à une concentration de 0,4 mg/mL

Poids du patient (kg)	Débit d'administration de bésylate de cisatracurium (mcg/kg/min)				
	1	1,5	2	3	5
	Débit de perfusion (mL/h)				
10	1,5	2,3	3	4,5	7,5
45	6,8	10,1	13,5	20,3	33,8
70	10,5	15,8	21	31,5	52,5
100	15	22,5	30	45	75

Administration

Considérations spéciales

Perfusion par un Y de dérivation

Le bésylate de cisatracurium injectable est acide (pH = de 3,25 à 3,65) et peut ne pas être compatible avec une solution alcaline ayant un pH supérieur à 8,5 (p. ex., solutions de barbituriques).

Les études ont montré que le bésylate de cisatracurium injectable est compatible avec :

- Le dextrose à 5 % injectable USP
- Le chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP
- Le dextrose à 5 % et le chlorure de sodium à 0,9 % injectables USP
- Le citrate de sufentanil injectable, dilué selon les directives
- Le chlorhydrate d'alfentanil injectable, dilué selon les directives
- Le citrate de fentanyl injectable, dilué selon les directives
- Le chlorhydrate de midazolam injectable, dilué selon les directives
- Le dropéridol injectable USP, dilué selon les directives

Le bésylate de cisatracurium injectable n'est pas compatible avec le propofol injectable ni avec le trométhamine de kétorolac injectable, pour perfusion par un Y de dérivation. On n'a pas effectué d'études sur d'autres produits parentéraux.

Antagonisme du blocage neuromusculaire

Des antagonistes (comme la néostigmine et l'édrophonium) ne doivent pas être administrés lorsque le blocage neuromusculaire complet est évident ou soupçonné. L'utilisation d'un stimulateur des nerfs périphériques est recommandée, pour évaluer la récupération et l'antagonisme du blocage neuromusculaire. Le délai de récupération par un anticholinestérasique est plus long lorsque le blocage est plus profond.

L'administration de 0,04 à 0,07 mg/kg de néostigmine à environ 10 % de récupération du blocage neuromusculaire (plage : de 0 à 15 %) a entraîné une récupération à 95 % de la contraction musculaire et un rapport T4:T1 ≥ 70 % en 9 à 10 minutes en moyenne. L'intervalle qui sépare la récupération à 25 % de la contraction musculaire et l'obtention d'un rapport T4:T1 ≥ 70 % après ces doses de néostigmine a été de 7 minutes en moyenne. L'indice moyen de récupération de 25 à 75 % après l'inversion a été de 3 à 4 minutes.

L'administration de 1,0 mg/kg d'édrophonium à environ 25 % de récupération du blocage neuromusculaire (plage : de 16 à 30 %) a entraîné une récupération à 95 % et un rapport T4:T1 ≥ 70 % en 3 à 5 minutes en moyenne.

L'état des patients qui ont reçu des antagonistes doit être évalué pour prouver une récupération clinique appropriée (p. ex., soulèvement de la tête pendant 5 secondes et force de préhension). La ventilation doit être assistée tant que cela est nécessaire.

Le début d'action de l'antagonisme peut être retardé en présence d'affaiblissement, de cachexie, de carcinomatose et d'utilisation concomitante de certains antibiotiques à large spectre ou d'anesthésiques et autres médicaments qui augmentent le blocage neuromusculaire ou qui provoquent séparément une dépression respiratoire. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.) Dans ces circonstances, le traitement est le même que dans les cas de blocage neuromusculaire prolongé. (Voir **SURDOSAGE**.)

SURDOSAGE

Un surdosage d'inhibiteurs neuromusculaires peut entraîner un blocage neuromusculaire plus long que nécessaire pour la chirurgie et l'anesthésie. Le traitement principal consiste à maintenir la perméabilité des voies aériennes et à assurer une ventilation assistée jusqu'à récupération de la fonction neuromusculaire normale. Lorsque cette récupération commence, elle peut être facilitée par l'administration d'un anticholinestérasique (comme la néostigmine ou l'édrophonium) en association avec un anticholinergique approprié. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Antagonisme du blocage neuromusculaire**. Un stimulateur des nerfs périphériques doit être utilisé pour surveiller la récupération.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le bésylate de cisatracurium injectable est un inhibiteur neuromusculaire non dépolarisant, à durée d'action intermédiaire pour administration intraveineuse. Le bésylate de cisatracurium, l'un des 10 isomères du bésylate d'atracurium, constitue environ 15 % de cette préparation. Le bésylate de

cisatracurium se lie de façon compétitive aux récepteurs cholinergiques de la plaque motrice pour agir comme antagoniste de l'acétylcholine et provoquer un blocage de la transmission neuromusculaire. Cette action est antagonisée par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase comme la néostigmine et l'édrophonium.

Pharmacodynamique

La DE₉₅ moyenne du cisatracurium (dose nécessaire pour supprimer à 95 % la contraction du muscle adducteur du pouce en réponse à la stimulation du nerf cubital) est de 0,05 mg/kg (plage : de 0,048 à 0,053 mg/kg) chez l'adulte sous anesthésie par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène. Pour comparaison, la DE₉₅ moyenne de l'atracurium lorsqu'elle est également exprimée en tant que bis-cation parent est de 0,17 mg/kg dans des conditions d'anesthésie similaires. Lorsqu'on double la dose de cisatracurium, la durée cliniquement efficace du blocage augmente d'environ 25 à 35 minutes. Lorsque la récupération est commencée, la vitesse de cette récupération est indépendante de la dose.

Les propriétés pharmacodynamiques du cisatracurium, administré à des doses de 2 à 8 fois la DE₉₅ (de 0,1 à 0,4 mg/kg) pendant 5 à 10 secondes durant l'anesthésie par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène sont résumées au **Tableau 3**.

La puissance du blocage neuromusculaire du bésylate de cisatracurium est d'environ trois fois celle du bésylate d'atracurium. Le délai jusqu'au blocage maximal atteint 2 minutes de plus pour des doses équipotentes de bésylate de cisatracurium comparativement au bésylate d'atracurium. La durée de l'action thérapeutique et la vitesse de récupération spontanée avec des doses équipotentes de bésylate de cisatracurium et de bésylate d'atracurium sont similaires.

Les anesthésiques puissants par inhalation augmentent l'effet du bésylate de cisatracurium, administré par perfusion, sur le blocage neuromusculaire. L'isoflurane ou l'enflurane administrée avec le protoxyde d'azote et l'oxygène pour obtenir 1,25 CAM peut prolonger la durée d'action cliniquement efficace des doses initiales et des doses d'entretien de bésylate de cisatracurium injectable et nécessiter une réduction du débit moyen de perfusion du bésylate de cisatracurium. L'importance de ces effets peut dépendre de la durée d'administration des agents volatils. De quinze à 30 minutes d'exposition à 1,25 CAM d'isoflurane ou d'enflurane ont des effets minimes sur la durée d'action des doses initiales de bésylate de cisatracurium; par conséquent, aucun ajustement de la dose initiale ne devrait être nécessaire lorsque le bésylate de cisatracurium est administré peu de temps après l'administration des agents volatils. Au cours des interventions chirurgicales de longue durée, pendant l'anesthésie à l'enflurane ou à l'isoflurane, il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien moins fréquentes, de réduire ces doses ou de ralentir le débit de perfusion du bésylate de cisatracurium. Comme pour l'atracurium, on peut, dans ces circonstances, réduire le débit de perfusion du bésylate de cisatracurium dans une proportion pouvant atteindre de 30 à 40 %.

Le début et la durée d'action, ainsi que les tableaux de récupération du bésylate de cisatracurium, au cours de l'anesthésie à l'aide du propofol/oxygène ou du propofol/protoxyde d'azote/oxygène, sont similaires à ceux qui sont observés durant l'anesthésie par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène.

Tableau 3 Réponse pharmacodynamique* à une dose de bésylate de cisatracurium administrée pendant 5 à 10 secondes durant l'anesthésie par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène

Dose initiale de bésylate de cisatracurium (mg/kg)	Délai jusqu'au blocage à 90 % (min)	Délai jusqu'au blocage maximal (min)	Délai jusqu'à la récupération spontanée*				Indice de récupération 25-75 % (min)
			Récupération à 5 % (min)	Récupération ^a à 25 % (min)	Récupération à 95 % (min)	Rapport T ₄ :T _{1b} ≥ 70 % (min)	
Adultes							
0,1 (2 x DE ₉₅) n = 98	3,3 (1,0-8,7)	5,0 (1,2-17,2)	33 (15-51)	42 (22-63)	64 (25-93)	64 (32-91)	13 (5-30)
0,15 ^c (3 x DE ₉₅) n = 39	2,6 (1,0-4,4)	3,5 (1,6-6,8)	46 (28-65)	55 (44-74)	76 (60-103)	75 (63-98)	13 (11-16)
0,2 (4 x DE ₉₅) n = 30	2,4 (1,5-4,5)	2,9 (1,9-5,2)	59 (31-103)	65 (43-103)	81 (53-114)	85 (55-114)	12 (2-30)
0,25 (5 x DE ₉₅) n = 15	1,6 (0,8-3,3)	2,0 (1,2-3,7)	70 (58-85)	78 (66-86)	91 (76-109)	97 (82-113)	8 (5-12)
0,4 (8 x DE ₉₅) n = 15	1,5 (1,3-1,8)	1,9 (1,4-2,3)	83 (37-103)	91 (59-107)	121 (110-134)	126 (115-137)	14 (10-18)
Enfants (2 à 12 ans)							
0,08 ^d (2 x DE ₉₅) n = 60	2,2 (1,2-6,8)	3,3 (1,7-9,7)	22 (11-38)	29 (20-46)	52 (37-64)	50 (37-62)	11 (7-15)
0,1 n = 16	1,7 (1,3-2,7)	2,8 (1,8-6,7)	21 (13-31)	28 (21-38)	46 (37-58)	44 (36-58)	10 (7-12)
* Les valeurs données sont des médianes des moyennes provenant des études individuelles. Les valeurs entre parenthèses sont les plages des valeurs des patients prises individuellement.							
a Durée du blocage cliniquement efficace							
b Rapport du train de quatre							
c Anesthésie par le propofol							
d Anesthésie à l'halothane							
* Tous les patients n'ont pas été évalués (~ 50 %) en fonction des paramètres de récupération spontanée.							
Définition : n = nombre de patients pour lesquels on a obtenu des données relatives au délai jusqu'au blocage maximal.							

Conditions d'intubation

Au cours de l'induction d'une anesthésie appropriée à l'aide de propofol/protoxyde d'azote/oxygène et d'adjuvants de l'induction (p. ex., fentanyl, midazolam), on a obtenu des conditions qualifiées de bonnes ou excellentes pour l'intubation endotrachéale chez 67/71 (94 %) des patients dans les 1,5 à 2,0 minutes après l'administration de 0,15 mg/kg (3 x DE₉₅) de cisatracurium et chez 69/80 (87 %) des patients en 1,5 minute après l'administration de 0,2 mg/kg (4 x DE₉₅) de cisatracurium. On a obtenu moins souvent des conditions favorables pour l'intubation, dans les 2,0 minutes, suivant l'administration d'une dose de 0,1 mg/kg (2 x DE₉₅) de cisatracurium.

Doses d'entretien

L'administration répétée de doses d'entretien ou la perfusion continue de bésylate de cisatracurium pendant une période allant jusqu'à 3 heures n'entraînent pas l'apparition de tachyphylaxie ni d'effets cumulatifs sur le blocage neuromusculaire. Le délai nécessaire à la récupération de doses d'entretien successives ne change pas selon le nombre de doses administrées dans la mesure où une récupération partielle est obtenue entre les doses. Les doses

d'entretien peuvent, par conséquent, être administrées à des intervalles relativement réguliers avec des résultats prévisibles. La vitesse de récupération spontanée de la fonction neuromusculaire après perfusion est indépendante de la durée de la perfusion et comparable à la vitesse de récupération qui suit l'administration de doses initiales (voir **Tableau 3**).

Antagonisme par les anticholinestérasiques

Le blocage neuromusculaire provoqué par le bésylate de cisatracurium est facilement antagonisé par les anticholinestérasiques une fois que la récupération est amorcée. Comme avec les autres inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants, plus le blocage neuromusculaire est profond au moment de l'inversion, plus il faut de temps à la récupération de la fonction neuromusculaire.

Pédiatrie

Chez l'enfant (de 2 à 12 ans), le cisatracurium a une DE₉₅ plus faible que chez l'adulte (0,04 mg/kg, sous anesthésie par halothane/protoxyde d'azote/oxygène). Administré à raison de 0,1 mg/kg durant l'anesthésie par opioïde, le cisatracurium a un début d'action plus rapide et une durée d'action plus courte chez l'enfant que chez l'adulte (voir **Tableau 3**). La récupération après l'inversion est plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte.

Caractéristiques hémodynamiques

On n'a pas observé d'effets dépendant de la dose sur la tension artérielle moyenne (TAM) ni sur la fréquence cardiaque (FC) lorsqu'on a administré à des sujets adultes en bonne santé et à des patients atteints de maladies cardiovasculaires graves, des doses de cisatracurium de 2 à 8 fois la DE₉₅ (de 0,1 à 0,4 mg/kg) pendant 5 à 10 secondes.

Dans le cadre de trois études comparatives, on a administré du cisatracurium à 141 patients devant subir un pontage aortocoronarien à des doses variant de 2 à 8 fois la DE₉₅ (de 0,10 à 0,40 mg/kg). Bien que les caractéristiques hémodynamiques dans le groupe ayant reçu le bésylate de cisatracurium et dans le groupe témoin ayant reçu un autre produit actif soient similaires, les données sont limitées pour les doses supérieures à 0,3 mg/kg chez cette catégorie de patients.

Le cisatracurium, aux doses thérapeutiques de 2 à 8 fois la DE₉₅ (de 0,10 à 0,40 mg/kg), administrées pendant 5 à 10 secondes, ne provoque aucune élévation, relative à la dose, de la concentration moyenne d'histamine plasmatique.

Le cisatracurium n'a pas eu d'effets cliniques significatifs sur la TAM ou la FC après l'administration de doses allant jusqu'à 0,10 mg/kg, pendant 5 à 10 secondes, à des enfants (de 2 à 12 ans) recevant une anesthésie à l'halothane/protoxyde d'azote/oxygène ou par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène.

Pharmacocinétique

Les concentrations plasmatiques du cisatracurium après son administration intraveineuse suivent un modèle ouvert à deux compartiments. Le cisatracurium est soumis à une dégradation dans l'organisme au pH et à la température physiologiques par la voie d'élimination organo-indépendante de Hofmann pour former la laudanosine et le métabolite acrylate monoquaternaire. La laudanosine est par la suite métabolisée en de nombreux composants qui sont éliminés dans

l'urine. Le métabolite acrylate monoquaternaire est soumis à une hydrolyse par des estérases plasmatiques non spécifiques pour former le métabolite alcool monoquaternaire. Le cisatracurium lui-même ne semble pas soumis à une hydrolyse directe par des estérases plasmatiques non spécifiques. Le processus d'élimination organo-indépendant de Hofmann semble être la voie prédominante de l'élimination du cisatracurium.

Les données sur les concentrations plasmatiques de cisatracurium et le blocage neuromusculaire chez 261 patients dans six études ont été groupées pour élaborer des estimations des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du cisatracurium chez les adultes en bonne santé. La clairance plasmatique a été de 4,6 mL/min/kg et le volume de distribution à l'état d'équilibre a été de 145 mL/kg chez les adultes en bonne santé sous anesthésie par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène. Les résultats des analyses des sujets du point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique et les analyses pharmacocinétiques classiques du cisatracurium chez les patients adultes en bonne santé et chez les sous-populations de patients (p. ex., gériatrie, pédiatrie, obèses) sont donnés dans la section Populations particulières et états pathologiques.

Proportionnalité des doses

L'analyse pharmacocinétique classique à partir d'une étude chez 10 sujets adultes en bonne santé ayant reçu 0,10 mg/kg (2 x DE₉₅) de bésylate de cisatracurium et 10 sujets adultes en bonne santé ayant reçu 0,20 mg/kg (4 x DE₉₅) de bésylate de cisatracurium montre qu'il n'existe pas de différences statistiquement significatives des paramètres pharmacocinétiques entre les deux groupes (voir **Tableau 4**). En outre, les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques n'ont révélé aucun effet statistiquement significatif sur la clairance plasmatique à des doses de cisatracurium variant de 0,10 mg/kg à 0,40 mg/kg (de 2 à 8 x DE₉₅). La pharmacocinétique est linéaire entre ces doses de cisatracurium (autrement dit, les concentrations plasmatiques sont approximativement proportionnelles à la dose).

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques* du cisatracurium chez des sujets adultes en bonne santé (anesthésie par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène)

Paramètre	Dose initiale de bésylate de cisatracurium (mg/kg)	
	0,1 (2 x DE ₉₅) (n = 10)	0,2 (4 x DE ₉₅) (n = 10)
Demi-vie d'élimination t _{1/2} β (min)	22,4 ± 2,7	25,5 ± 4,1
Volume de distribution à l'état d'équilibre (mL/kg)	144 ± 34	121 ± 22
Clairance plasmatique (mL/min/kg)	5,3 ± 1,2	4,7 ± 0,7

* Les chiffres donnés sont des moyennes ± écart-type (ÉT).

Définitions: ÉT = écart-type; t_{1/2}β = demi-vie bêta

Absorption

Non applicable.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre a été de 145 mL/kg chez les adultes en bonne santé sous anesthésie par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène.

Métabolisme

Les tests dans lesquels le métabolite alcool monoquaternaire ou l'acrylate monoquaternaire ont été administrés à des chats permettent de croire qu'il est peu probable que les métabolites produisent des effets neuromusculaires, autonomes ou cardiovasculaires cliniquement significatifs après administration de bésylate de cisatracurium. La laudanosine, métabolite biologiquement actif du bésylate de cisatracurium n'ayant pas d'effet de blocage neuromusculaire, produit une hypotension transitoire et a, à forte concentration, des effets excitatifs cérébraux lorsqu'elle est administrée à diverses espèces d'animaux. La relation entre l'excitation du système nerveux central (SNC) et les concentrations de laudanosine chez l'humain n'a pas été établie. Étant donné que le cisatracurium est trois fois plus puissant que l'atracurium et que de plus faibles doses sont nécessaires, les concentrations maximales de laudanosine après perfusion du bésylate de cisatracurium à des patients soumis à une intervention chirurgicale sont plus basses (de 5 à 8 fois) qu'après l'administration du bésylate d'atracurium. Après ajustement quant aux différences posologiques, l'aire sous la courbe de la laudanosine est nettement plus basse après l'administration du bésylate de cisatracurium qu'après l'administration du bésylate d'atracurium (c.-à-d. qu'une moins grande quantité de laudanosine peut être formée après l'administration du bésylate de cisatracurium qu'après celle du bésylate d'atracurium). On ignore la portée clinique de ce résultat.

Excrétion

Le foie et le rein jouent un rôle mineur dans l'élimination du cisatracurium, mais ce sont des voies primaires d'élimination des métabolites.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

Une analyse des paramètres pharmacocinétiques du cisatracurium regroupant les dossiers des patients a révélé une clairance plasmatique de 5,9 mL/kg/min et un volume de distribution à l'état d'équilibre de 125 mL/kg au cours d'une anesthésie à l'halothane chez 20 sujets sains en pédiatrie. Ces différences mineures ont été associées à un début d'action plus rapide et à une durée d'action plus courte chez l'enfant.

Gériatrie

Les résultats d'une étude de pharmacocinétique classique auprès de 12 sujets âgés en bonne santé (≥ 65 ans) et de 12 adultes plus jeunes en bonne santé (de 18 à 50 ans) ayant reçu une dose unique intraveineuse de 0,10 mg/kg (2 x DE₉₅) de bésylate de cisatracurium sont résumés au **Tableau 5**. L'âge n'a pas eu d'effet sur la clairance plasmatique du cisatracurium; cependant, le volume de distribution était légèrement plus élevé chez les personnes âgées que chez les sujets plus jeunes, ce qui a légèrement prolongé la demi-vie du cisatracurium. Le délai écoulé jusqu'au blocage maximal était d'environ une minute de plus chez les personnes âgées que chez les sujets plus jeunes. Ces différences mineures dans la pharmacocinétique du bésylate de cisatracurium entre les personnes

âgées et les jeunes adultes n'ont pas été associées à des différences significatives sur le plan clinique dans le tableau de récupération du cisatracurium.

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques* du cisatracurium chez des personnes âgées et des adultes plus jeunes en bonne santé après l'administration de 0,1 mg/kg (2 x DE₉₅) de bésylate de cisatracurium (anesthésie par isoflurane/protoxyde d'azote/oxygène)

Paramètre	Personnes âgées (n = 12)	Jeunes adultes (n = 12)
Demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ (min)	25,8 ± 3,6 ^a	22,1 ± 2,5
Volume de distribution à l'état d'équilibre (mL/kg)	156 ± 17 ^a	133 ± 15
Clairance plasmatique (mL/min/kg)	5,7 ± 1,0	5,3 ± 0,9

* Les chiffres donnés sont des moyennes ± É.T.

^a $p < 0,05$ pour comparaison entre les deux groupes.

Définitions : É.-T. = écart-type; $t_{1/2\beta}$ = demi-vie bêta

Sexe et obésité

Une analyse des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques regroupant les dossiers des patients a révélé que le sexe et l'obésité étaient associés à des effets statistiquement significatifs sur la pharmacocinétique et (ou) la pharmacodynamique du cisatracurium; ces facteurs n'étaient pas associés à des changements significatifs sur le plan clinique du début d'action ni du tableau de récupération prévus du cisatracurium.

Insuffisance hépatique

Le processus d'élimination organo-indépendant de Hofmann est la principale voie d'élimination du cisatracurium. Le **Tableau 6** résume les résultats d'une étude de pharmacocinétique classique auprès de 13 patients souffrant d'hépatopathie au stade terminal et soumis à une greffe du foie et de 11 adultes en bonne santé soumis à une intervention chirurgicale non urgente. Le volume de distribution légèrement plus élevé chez les patients soumis à une greffe du foie a été associé à une clairance plasmatique légèrement plus rapide du cisatracurium. Les modifications parallèles de ces paramètres n'entraînent pas de différence dans la demi-vie du médicament. Le délai écoulé jusqu'au blocage maximal était d'environ une minute de moins chez les patients soumis à une greffe du foie que chez les sujets adultes en bonne santé. Ces différences mineures dans la pharmacocinétique n'ont pas été associées à des changements significatifs sur le plan clinique dans le tableau de récupération du cisatracurium.

Les demi-vies $t_{1/2\beta}$ des métabolites sont prolongées chez les patients atteints d'hépatopathie, et les concentrations peuvent être plus élevées après l'administration à long terme.

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques* du cisatracurium chez des sujets adultes en bonne santé et chez des patients soumis à une greffe du foie après l'administration de 0,1 mg/kg (2 x DE₉₅) de bésylate de cisatracurium (anesthésie par isoflurane/protoxyde d'azote/oxygène)

Paramètre	Adultes en bonne santé	Patients avec greffe du foie
Demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ (min)	23,5 ± 3,5	24,4 ± 2,9
Volume de distribution à l'état d'équilibre (mL/kg)	161 ± 23	195 ± 38 ^a
Clairance plasmatique (mL/min/kg)	5,7 ± 0,8	6,6 ± 1,1 ^a

* Les chiffres donnés sont des moyennes ± ÉT.
^a $p < 0,05$ pour comparaison entre les patients avec greffe du foie et les sujets adultes en bonne santé.
Définitions : É.-T. = écart-type; $t_{1/2\beta}$ = demi-vie bêta

Insuffisance rénale

Les résultats d'une étude de pharmacocinétique classique auprès de 13 sujets adultes en bonne santé et de 15 patients atteints de néphropathie au stade terminal (NST) soumis à une intervention chirurgicale non urgente sont résumés au **Tableau 7**. La pharmacocinétique du cisatracurium est similaire chez les adultes en bonne santé et chez les patients atteints de NST.

Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques* du cisatracurium chez des adultes en bonne santé et chez des patients souffrant de néphropathie au stade terminal (NST) recevant 0,1 mg/kg (2 x DE₉₅) de bésylate de cisatracurium (anesthésie par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène)

Paramètre	Adultes en bonne santé	Patients souffrant de NST
Demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ (min)	29,4 ± 4,1	32,3 ± 6,3
Volume de distribution à l'état d'équilibre (mL/kg)	149 ± 35	160 ± 32
Clairance plasmatique (mL/min/kg)	4,66 ± 0,86	4,26 ± 0,62

* Les chiffres donnés sont des moyennes ± ÉT.
Définitions : É.-T. = écart-type; $t_{1/2\beta}$ = demi-vie bêta

Le délai pour obtenir un blocage de 90 % a été prolongé d'environ une minute chez les patients atteints de NST ayant reçu 0,10 mg/kg de bésylate de cisatracurium. Il n'y a pas eu de différence dans la durée ni dans la vitesse de récupération entre les patients atteints de NST et les sujets adultes en bonne santé.

Les demi-vies $t_{1/2\beta}$ des métabolites sont prolongées chez les patients atteints d'insuffisance rénale, et les concentrations peuvent être plus élevées après l'administration à long terme.

Une étude de pharmacocinétique regroupant les dossiers des patients a révélé que chez les patients affichant des clairances de la créatinine ≤ 70 mL/min, la vitesse d'équilibration entre les concentrations plasmatiques et le blocage neuromusculaire est plus lente que chez les patients ayant une fonction rénale normale; par conséquent, le temps prévu pour la suppression de T_1 à 90 % peut être légèrement plus lent chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Il n'y a pas eu de changement significatif sur le plan clinique dans le tableau de récupération du cisatracurium chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Autres facteurs liés aux patients

L'utilisation d'un anesthésique par inhalation (c.-à-d. l'enflurane ou l'isoflurane) a été associée à des effets statistiquement significatifs sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du cisatracurium. Ces modifications ont été associées à une légère réduction du délai prévu pour obtenir le blocage neuromusculaire à 90 %, mais il n'y a pas eu de changements significatifs sur le plan clinique dans le tableau de récupération prévu du cisatracurium.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le bésylate de cisatracurium injectable perd lentement de son efficacité à une vitesse approximative de 5 % par an quand il est réfrigéré (5 °C). Le bésylate de cisatracurium injectable doit être conservé au réfrigérateur (2 à 8°C) et protégé de la lumière pour préserver son efficacité. **NE PAS CONGELER.**

La perte d'efficacité augmente à environ 5 % par mois à 25°C. Si on le retire du réfrigérateur et on le place à la température ambiante (25°C), le bésylate de cisatracurium injectable doit être utilisé dans les 21 jours, même s'il est réfrigéré à nouveau.

Stabilité de la dilution

Le bésylate de cisatracurium injectable, dilué à 0,1 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable USP, du chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP ou du dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % injectables USP, peut être conservé soit au réfrigérateur, soit à la température ambiante pendant 24 heures sans perte significative d'efficacité. Les solutions diluées à 0,1 mg/mL dans du dextrose à 5 % et Ringer-lactate injectables peuvent être conservées au réfrigérateur pendant 24 heures.

Le bésylate de cisatracurium injectable ne doit pas être dilué dans du Ringer-lactate injectable USP par suite de son instabilité chimique.

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Si la nature de la solution et du contenant le permet, il faut inspecter les solutions parentérales avant de les administrer, afin de s'assurer qu'elles ne renferment pas de particule et n'ont pas changé de couleur. N'utiliser que si la solution est limpide et ne renferme pas de particules visibles.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le bésylate de cisatracurium injectable est une solution incolore (mais pouvant être jaune pâle ou jaune verdâtre), renfermant 2 mg de cisatracurium (soit 2,676 mg de bésylate de cisatracurium) par mL, dans des flacons multidoses de 10 mL pour injection ou perfusion. Le bésylate de cisatracurium injectable est offert en boîtes de 10 fioles chacune.

Liste des ingrédients non médicinaux

Chaque mL de bésylate de cisatracurium injectable (fiole multidoses), une solution aqueuse stérile et apyrogène, renferme 2 mg de cisatracurium (soit 2,676 mg de bésylate de cisatracurium), de l'acide benzènesulfonique (un régulateur du pH), de l'alcool benzylique à 0,9 % et de l'eau pour préparations injectables. Comme le bésylate de cisatracurium injectable renferme de l'alcool benzylique, on ne doit pas l'administrer aux nouveau-nés. Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

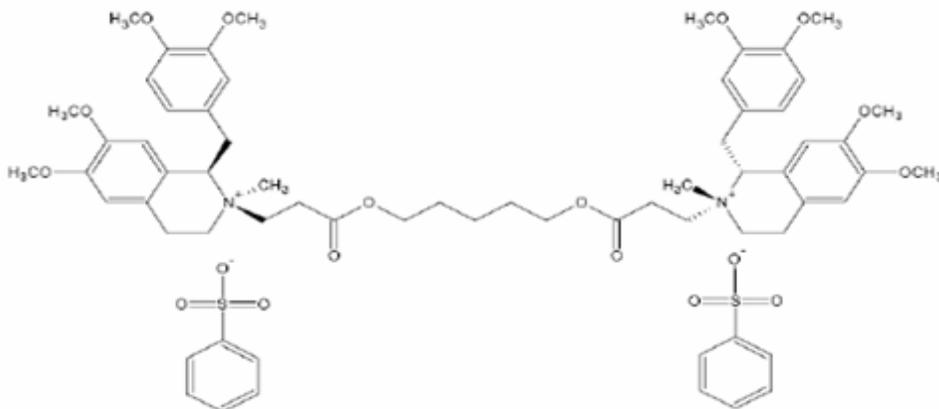
Dénomination commune : bésylate de cisatracurium

Dénomination chimique : (1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-(3,11-dioxo-4,10-dioxatrideca-
[IUPAC] : méthylène)bis(1,2,3,4-tétrahydro-6,7-diméthoxy-2-
méthyl-1- véatrylisoquinolinium) dibenzène-sulfonate

[Chem. Abst.] : {1R-[1",2"(1'R*,2'R*)]}-2,2'-{1,5-
pentanediylbis[oxy(3-oxo-3,1-propanediyl)]} bis{1-[(3,4-
diméthoxyphényl)méthyle]-1,2,3,4-tétra-hydro-6,7-diméthoxy-2-
méthylisoquinolinium} dibenzène-sulfonate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$ 1243,49

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le bésylate de cisatracurium est une poudre dont la couleur varie de blanc à jaune pâle. Le logarithme du coefficient de partage du bésylate de cisatracurium est de -2,12 pour un système 1-octanol/eau distillée à 25 °C. Le pH est de 5,1 pour une solution aqueuse à 1 % p/v à 22,4 °C.

Solubilité :	Solvant	Solubilité à l'équilibre (mg/mL, 25 °C)
	Eau	54
	0,1 M HCl	55
	octan-1-ol	0,4

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études in vitro

Sauf sur l'isolat neuromusculaire de grenouille, le bésylate de cisatracurium, aux concentrations atteignant 10^{-5} M, n'a pas eu d'effet stimulant ni dépresseur significatif sur plusieurs préparations d'isolats tissulaires. Lors des études sur la liaison aux récepteurs, 1×10^{-5} M de cisatracurium n'a eu, en fait, aucune affinité pour les récepteurs suivants : adénosine (A_1 et A_2), adrénérgiques (α_1 , α_2 et β), angiotensine II, benzodiazépine, canaux calciques (dihydropyridine et phénylalkylamine), canaux d'émission calcique (ryanodine), dopamine $_2$, GABA activant les canaux du chlore (TBPS), glutamate, neurotensine, facteur d'activation des plaquettes, sérotoninergiques ($5HT_{1A}$ et $5HT_2$) et récepteurs de la substance P. Une faible puissance dans le blocage des récepteurs cholinergiques (M_1 et M_2) a été observée.

Études in vivo

Le tableau global de blocage neuromusculaire du cisatracurium chez le chat, le chien et le singe anesthésiés est très semblable à celui de l'atracurium. Les délais de récupération spontanée du blocage neuromusculaire par suite d'injection d'un bolus intraveineux unique ou d'une perfusion sont indépendants, et de la dose administrée, et de la durée du blocage, ce qui indique que le cisatracurium est dépourvu d'effets cumulatifs à la jonction neuromusculaire. Des multiples élevés de la DE_{95} (dose nécessaire pour supprimer à 95 % la contraction du muscle adducteur du pouce en réponse à la stimulation du nerf cubital) de blocage neuromusculaire n'ont pas produit une longue durée d'action correspondante. Tout comme les autres inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants (p. ex., atracurium, vécuronium, mivacurium, doxacurium, d-tubocurarine), les effets *in vivo* et *in vitro* du cisatracurium sur la jonction neuromusculaire ont été renversés par la néostigmine, inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

L'administration d'un bolus intraveineux de bésylate de cisatracurium à des doses produisant un blocage neuromusculaire efficace n'a pas eu d'effet sur les voies efférentes sympathiques ni d'action vagolytique. La DE_{95} de blocage neuromusculaire était au moins 15 fois plus faible que les doses produisant une inhibition transitoire du système nerveux autonome.

Les effets cardio-vasculaires du cisatracurium chez le chat, le chien et le singe, à des doses produisant une paralysie neuromusculaire totale, ont été minimaux. Des doses cumulatives de cisatracurium, équivalent à environ 10 fois la DE_{95} , ont diminué la tension artérielle moyenne de 15 à 20 % et ont eu des effets moindres sur la fréquence cardiaque, l'index cardiaque, la résistance périphérique totale et la dp/dt du ventricule gauche (changement de la pression pour une période de temps) chez le chien anesthésié. Des doses de cisatracurium supérieures à 10 fois la DE_{95} ont produit des effets cardiovasculaires significativement inférieurs aux doses approximativement équivalentes d'atracurium chez le chien anesthésié. Chez le chat anesthésié, le cisatracurium, contrairement à l'atracurium, n'a pas augmenté les concentrations plasmatiques d'histamine et n'a pas produit d'effets cardiovasculaires de type histaminique à des doses de blocage neuromusculaire correspondant à des multiples élevés de la DE_{95} . Des doses de cisatracurium équivalent à 20 à 25 fois la DE_{95} de blocage neuromusculaire ont eu des effets minimes (< 10 %) sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque chez les singes rhésus et cynomolgus anesthésiés à l'aide de protoxyde d'azote/oxygène et d'halothane. Il est significatif qu'aucun effet cardiovasculaire de type histaminique n'ait été observé après administration par bolus intraveineux de doses allant jusqu'à 20 à 25 fois la DE_{95} jugée nécessaire pour le blocage neuromusculaire chez

le singe.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du cisatracurium a été étudiée chez le chat (0,25 mg/kg par voie intraveineuse), chez le chien (1,0 et 2,0 mg/kg par voie intraveineuse) et chez le singe (1,875 et 3,75 mg/kg par voie intraveineuse) (voir **Tableau 8**).

Tableau 8 Pharmacocinétique du cisatracurium chez l'animal

Paramètre	Dose (mg/kg)				
	Chat	Chien		Singe cynomologus	
	0,25	1,0	2,0	1,875	3,75
Demi-vie d'élimination plasmatique $t_{1/2}$ (min)	9,0	22,6	19,4	18,6	22,6
Clairance plasmatique (mL/min/kg)	12,2	8,5	7,3	6,9	7,2
Volume de distribution à l'état d'équilibre (L/kg)	0,125	0,254	0,200	0,153	0,173

Métabolisme

Des études sur le métabolisme chez le chat et le chien ont montré que l'alcool monoquatenaire est le principal métabolite, ce qui permet de penser que l'hydrolyse de l'ester est une importante voie d'élimination du cisatracurium. La laudanosine, formée par le processus d'élimination de Hofmann, et le métabolite acide ont été décelés en faibles concentrations.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Dans une étude menée chez le rat en état d'apnée, la létalité a été observée avec une très faible dose (5,0 mg/kg) de cisatracurium par voie sous-cutanée. L'administration par voie intraveineuse chez le rat en état d'apnée a révélé des signes cliniques associés au médicament à la dose de 0,1 mg/kg et une létalité aux doses de 0,2 mg/kg ou plus.

Toxicité subaiguë

Des études sur la toxicité subaiguë ont été menées chez le singe et chez le chien. Le bésylate de cisatracurium a été administré par voie intraveineuse à des singes (n = 12) et à des chiens (n = 12) anesthésiés et sous ventilation, deux fois par semaine pendant trois semaines, dans des conditions simulant l'utilisation clinique. Les doses représentaient jusqu'à 75 et 40 fois la DE₉₅ humaine pour les singes et les chiens, respectivement. Des observations effectuées dans ces études comprenaient les signes cliniques, le poids corporel, la consommation d'aliments (chiens), l'électrocardiographie, l'ophtalmologie, la pathologie clinique, l'autopsie macroscopique, le poids des organes, l'histopathologie et les dosages plasmatiques du médicament. Il n'y a pas eu de décès ni de toxicité provoqués par le médicament dans ces études.

Mutagénicité et carcinogénicité

On n'a pas observé de mutagénicité avec le cisatracurium dans le test d'Ames sur *Salmonella*, dans l'étude cytogénique de la moelle osseuse chez le rat ni dans l'étude cytogénique lymphocytaire *in vitro* chez l'humain. Aucune aberration chromosomique structurale ni numérique n'a été notée en présence ou en l'absence d'activation métabolique.

Le cisatracurium a été mis à l'épreuve pour sa capacité de provoquer des mutations au locus de la thymidine kinase hétérozygote (tk^{+/-}) dans le test des cellules du lymphome chez la souris L5178/tk^{+/-} en présence ou en l'absence d'activation métabolique exogène (foie de rat S9). On a signalé une réaction mutagène, fonction de la dose, en l'absence d'activation métabolique exogène chez les mammifères à des concentrations de 40 mcg/mL et plus. Il y a eu des preuves minimales de mutagénicité en présence d'activation métabolique à une concentration isolée de 300 mcg/mL. Il est peu probable que cette mutagénicité indique un risque significatif quant à l'utilisation thérapeutique du cisatracurium chez l'humain.

Reproduction et tératologie

Une étude tératologique a été menée chez des rates anesthésiées, avec assistance respiratoire, auxquelles on a administré des doses intraveineuses de cisatracurium de 10 ou de 20 fois supérieures à la DE₉₅ humaine, du sixième au quinzième jour de la gestation. Il n'y a pas eu de preuves d'embryotoxicité, de fœtotoxicité ou de tératogénicité.

Une seconde étude tératologique sur des rates a été menée à l'aide du cisatracurium à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour par voie sous-cutanée. La toxicité chez les rates, y compris certains décès, a été notée dans le groupe recevant de fortes doses. Lorsque la dose a été réduite à 4,0 mg/kg/jour, il n'y a pas eu d'autres indications de toxicité chez les rates. On n'a pas constaté d'embryotoxicité, de fœtotoxicité ni de tératogénicité dans cette étude.

Autres études

Une solution de cisatracurium à 5 mg/mL n'a pas entraîné de floculation des protéines plasmatiques ni d'hémolyse excessive dans une suspension à 50 % d'érythrocytes humains de type O lors de tests effectués selon des rapports de 1:5 et de 1:40 pour la floculation des protéines ou de 1:7 et 1:35 pour l'hémolyse. Le degré d'hémolyse observé a été essentiellement équivalent à celui qui est noté pour l'eau stérile pour préparations injectables (agent hémolytique connu).

Les porcs Pietrain, sensibles à l'hyperthermie maligne (HM), ont reçu du cisatracurium à des doses atteignant 3 x DE₉₅ (2 000 mcg/kg) et ont été évalués quant à l'apparition de l'HM. Aucun des porcs n'a présenté de signes d'HM, alors qu'ils ont tous été atteints de cette affection lors d'une provocation à l'halothane/succinylcholine au retour aux valeurs de départ de la contraction musculaire.

Une solution de bésylate de cisatracurium n'a provoqué qu'une irritation minimale chez des chiens beagle lors d'une injection par voie péri-veineuse ou intramusculaire, simulant une mauvaise administration.

RÉFÉRENCES

1. Belmont M, Lien C, Fagan M, *et al.* Continuous infusion of 51W89 in patients under nitrous oxide-opioid-barbiturate anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 78:S29.
2. Bluestein LS, Stinson LW, Wilson RM, *et al.* Evaluation of 51W89 for endotracheal intubation in patients anesthetized with propofol and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993; 79(3A):A920.
3. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJR, *et al.* Pharmacodynamics of the single isomer of atracurium (51W89) in patients with or without renal failure. *Br J Anaesth* 1994; 72(4):486P.
4. DeWolf Am, Freeman JA, Scott VL, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1996; 76(5): 624-628.
5. Konstadt SN, Reich DL, Stanley TE, *et al.* A two-center comparison of the cardiovascular effects of cisatracurium (Nimbex) and Vecuronium in patients with coronary artery disease. *Anesth Anal* 1995;81(5): 1010-1014.
6. Lepage JY, Malinovsky JM, Malinge M, *et al.* 51W89: Dose-response, neuromuscular blocking profile and cardiovascular effects. *Anesthesiology* 1993; 79(3A):A945.
7. Lien CA, Belmont MR, Abalos A, *et al.* Dose-response relations of 51W89 under nitrous oxide-opioid-barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 79:A948.
8. Lien CA, Belmont MR, Abalos A, *et al.* Cardiovascular effects of 51W89 under nitrous oxide-opioid-barbiturate anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 78:S248.
9. Mellinshoff H, Pirpiri P, Buzzello W. Comparison of 51W89 and atracurium administered by continuous infusion. *Anesth Analg* 1994; 78(2S):S283.
10. Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly patients. *Anesthesiology* 1996; 84(5):1083-1091.
11. Monographie de produit. NIMBEX[®] (bésylate de cisatracurium injectable) – solution pour injection (2 mg/mL). AbbVie Corporation. Date de préparation : 1^{er} novembre 2012; N^o de contrôle : 158348.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}BÉSYLATE DE CISATRACURIUM INJECTABLE

Ce document constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada du bésylate de cisatracurium injectable et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du bésylate de cisatracurium injectable. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- On utilise le bésylate de cisatracurium injectable pour obtenir la relaxation musculaire durant une intervention chirurgicale ou autres types d'interventions. Le bésylate de cisatracurium injectable n'est utilisé qu'en association avec un anesthésique.

Comment agit ce médicament :

Le bésylate de cisatracurium injectable appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs neuromusculaires. Il agit en bloquant les effets de l'acétylcholine, substance chimique qui joue un rôle dans la contraction musculaire. On obtient ainsi la relaxation des muscles de l'organisme avant une intervention chirurgicale ou la mise en place d'un tube pour faciliter la respiration.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Le bésylate de cisatracurium injectable ne doit pas être administré aux nouveau-nés (nourrissons âgés de moins de un mois) ou aux nourrissons de faible poids à la naissance. Avant de subir votre intervention chirurgicale, assurez-vous de bien dire à tous les médecins consultants si vous êtes allergique :

- au bésylate de cisatracurium;
- aux agents bis-benzylisoquinolinium;
- à l'alcool benzylique.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le bésylate de cisatracurium

Les ingrédients non médicinaux sont :

Le bésylate de cisatracurium injectable (foies multidoses) renferme également de l'acide benzènesulfonique, de l'alcool benzylique et de l'eau pour préparations injectables.

Les formes posologiques sont :

Le bésylate de cisatracurium injectable est présenté sous

forme de solution injectable en flacons de 2 mg/mL (flacons multidoses de 10 mL).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT l'administration du bésylate de cisatracurium injectable, indiquez à votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes difficile à intuber;
- vous êtes susceptible d'hyperthermie maligne;
- vous avez des problèmes aux reins ou au foie;
- vous êtes enceinte, avez l'intention de le devenir ou allaitez;
- vous prenez des médicaments sur ordonnance ou en vente libre ou encore des produits à base d'herbes médicinales;
- vous êtes allergique au bésylate de cisatracurium ou à d'autres médicaments ou substances (comme l'alcool benzylique);
- vous présentez une faiblesse musculaire ou une paralysie partielle d'un côté du corps ou des membres inférieurs (comme le syndrome de Lambert-Eaton ou une myasthénie grave);
- vous présentez un trouble de l'équilibre électrolytique ou acidobasique ou encore une perte tissulaire; vous êtes affaibli(e);
- vous avez subi des brûlures qui ont demandé un traitement médical.

Le bésylate de cisatracurium injectable en flacons multidoses renferme de l'alcool benzylique, qui peut être mortel pour les nouveau-nés (nourrissons âgés de moins de un mois) et les nourrissons de faible poids à la naissance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec le bésylate de cisatracurium injectable comprennent :

- le succinylcholine;
- les anesthésiques par inhalation (comme l'isoflurane, l'enflurane);
- les anticonvulsivants (comme la phénytoïne, la carbamazépine)
- les antibiotiques (comme les aminosides, les tétracyclines, la bacitracine, la polymyxine, la lincomycine)
- les antiarythmiques (comme la procainamide et la quinidine)
- le lithium et les sels de magnésium
- les anesthésiques locaux

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Le bésylate de cisatracurium injectable est un médicament que l'on donne par injection. Le bésylate de cisatracurium injectable sera administré par un anesthésiste ou par un autre professionnel formé à cette fin, durant une intervention chirurgicale ou au cours d'un autre type d'intervention. Divers facteurs font varier la dose, comme le poids corporel, l'âge et la durée de l'intervention. On vous donnera ce médicament une fois que vous serez anesthésié(e) (c'est-à-dire que vous aurez perdu conscience) pour votre intervention chirurgicale ou votre autre type d'intervention.

Surdosage :

- Une surdose de bésylate de cisatracurium injectable entraîne une prolongation de la relaxation musculaire. Cette situation est facile à traiter; toutefois, elle est peu susceptible de se produire, car le bésylate de cisatracurium injectable est administré uniquement par un anesthésiste ou un médecin formé en ce sens qui surveillera votre état de près.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, Le bésylate de cisatracurium injectable peut causer des effets secondaires peu courants, notamment les suivants : rougeurs, éruption cutanée, agitation, augmentation de la toux, nausées et vomissements.

Après avoir reçu du bésylate de cisatracurium injectable, communiquez avec votre médecin ou votre professionnel de l'anesthésie si vous présentez l'une ou l'autre des réactions énumérées dans le tableau suivant.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre professionnel de l'anesthésie		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Réactions allergiques	✓	
	- éruption cutanée	✓	
	- Urticaire	✓	
	- enflure de la face, de la gorge ou des lèvres	✓	
	- difficulté à respirer	✓	
	- difficulté à avaler	✓	
	Frissons	✓	
	Difficulté à respirer/étouffement	✓	
	Étourdissements	✓	
	Augmentation du taux de sucre dans le sang	✓	
	Augmentation de la tension artérielle	✓	
Jaunisse / Jaunissement des yeux	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre professionnel de l'anesthésie		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Diminution de la tension artérielle		✓	
Rythme cardiaque rapide		✓	
Convulsions / Convulsions ressemblant à des crises d'épilepsie		✓	
Démangeaisons graves		✓	
Rythme cardiaque lent		✓	
Fièvre soudaine avec raideurs, douleurs et faiblesse musculaire		✓	
Respiration sifflante		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de votre traitement par le bésylate de cisatracurium injectable, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- Remplir une déclaration en ligne au : www.santecanada.gc.ca/medeffet
 - Appeler sans frais au 1-866-234-2345
- Remplir le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
- le télécopier sans frais au 1-866-678-6789
 - l'envoyer par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le Guide sur la déclaration des effets secondaires sur le site de MedEffet Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE. — Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de préparation: le 18 août 2014



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca