

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nimbex 2 mg/ml, solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cisatracurium 2 mg sous forme de bésilate de cisatracurium 2,68 mg par ml.

Une ampoule de 2,5 ml contient 5 mg de cisatracurium.

Une ampoule de 5 ml contient 10 mg de cisatracurium.

Une ampoule de 10 ml contient 20 mg de cisatracurium.

Une ampoule de 25 ml contient 50 mg de cisatracurium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.

Solution incolore ou colorée jaune pâle à jaune verdâtre. Pratiquement dépourvue de particules visibles.

4. DONNÉES CLINIQUES

Nimbex est un agent curarisant, non dépolarisant, de durée d'action intermédiaire, pour administration intraveineuse.

4.1 Indications thérapeutiques

Nimbex est indiqué au cours des interventions chirurgicales et autres actes médicaux chez l'adulte et l'enfant âgé d'un mois et plus. Nimbex est également indiqué chez les adultes nécessitant une prise en charge en soins intensifs. Il est utilisé comme adjuvant de l'anesthésie générale ou de la sédation dans les unités de soins intensifs (USI) afin de relâcher les muscles squelettiques et de faciliter l'intubation endotrachéale et la ventilation contrôlée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Nimbex ne doit être administré que par des anesthésistes ou des praticiens familiarisés avec l'utilisation et l'action des agents bloquants neuromusculaires, ou sous leur contrôle. Du matériel d'intubation trachéale, d'assistance respiratoire et d'oxygénation artérielle adéquat doit être disponible.

Nimbex ne peut pas être mélangé dans la même seringue ou administré simultanément par la même aiguille qu'une émulsion de propofol pour injection ou que d'autres solutions alcalines telles que le thiopental sodique (voir rubrique 6.2).

Nimbex ne contient pas d'agent conservateur antimicrobien et est destiné à être administré à un seul patient.

Conseils de monitoring

Comme pour tous les agents bloquants neuromusculaires, le monitoring de la fonction neuromusculaire est recommandé lors de l'administration de Nimbex afin d'ajuster les doses en fonction des besoins individuels.

Utilisation en injection intraveineuse type Bolus

Posologie chez l'adulte

Intubation endotrachéale : La dose de Nimbex recommandée pour l'intubation chez l'adulte est de 0,15 mg/kg de poids corporel. Cette dose procure des conditions d'intubation endotrachéale bonnes à excellentes 120 secondes après l'administration de Nimbex, suivant l'induction de l'anesthésie au propofol.

Des doses plus élevées raccourcissent le temps d'installation du bloc neuromusculaire.

Le tableau 1 résume les données pharmacodynamiques moyennes obtenues après administration de Nimbex à des doses de 0,1 à 0,4 mg/kg de poids corporel à des patients adultes sains au cours d'anesthésies effectuées avec des opiacés (thiopental/fentanyl/midazolam) ou du propofol.

Tableau 1 : Données pharmacodynamiques moyennes après l'administration d'une fourchette de doses de cisatracurium

Dose initiale de Nimbex mg/kg de poids corporel	Type d'anesthésie	Temps de suppression de 90 % T1* (minutes)	Temps de suppression maximum de T1* (minutes)	Temps de récupération spontanée de 25 % T1* (minutes)
0,1	opiacé	3,4	4,8	45
0,15	propofol	2,6	3,5	55
0,2	opiacé	2,4	2,9	65
0,4	opiacé	1,5	1,9	91

*T₁: réponse au twitch simple ou première 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 clinique efficace d'une dose initiale de Nimbex.

Entretien : Le bloc neuromusculaire peut être prolongé par des doses d'entretien de Nimbex. Une dose de 0,03 mg/kg de poids corporel, administrée au cours d'une anesthésie aux opiacés ou au propofol, procure approximativement 20 minutes supplémentaires de bloc neuromusculaire cliniquement efficace.

Des doses d'entretien successives ne donnent pas lieu à une prolongation progressive de l'effet bloquant neuromusculaire.

Récupération spontanée : Une fois que la récupération spontanée du bloc neuromusculaire a débuté, sa vitesse est indépendante de la dose de Nimbex administrée. Au cours d'une anesthésie aux opiacés ou au propofol, les délais moyens de récupération de 25 à 75 % et de 5 à 95 % sont respectivement de 13 et 30 minutes environ.

Antagonisme : Le bloc neuromusculaire induit par l'administration de Nimbex est aisément antagonisé par l'administration de doses standards d'inhibiteurs des cholinestérases. Les délais moyens de récupération de 25 à 75 % et jusqu'à récupération clinique complète (rapport T₄:T₁ ≥ 0,7) sont respectivement de 4 et 9 minutes environ après administration d'un inhibiteur à une moyenne de 10 % de récupération de T₁.

Posologie dans la population pédiatrique

Intubation endotrachéale (chez les patients âgés de 1 mois à 12 ans) : Comme pour les adultes, la dose de Nimbex recommandée pour l'intubation est de 0,15 mg/kg de poids corporel à administrer rapidement (en 5 à 10 secondes). Cette dose procure des conditions d'intubation endotrachéales bonnes à excellentes 120 secondes après l'injection du Nimbex. Les données pharmacodynamiques obtenues pour cette dose sont présentées dans les tableaux 2, 3 et 4.

Nimbex n'a pas été étudié chez les enfants de classes III et IV selon la classification ASA. Il y a des données limitées quant à l'administration de Nimbex chez des enfants âgés de moins de 2 ans devant subir une intervention chirurgicale majeure ou prolongée.

Chez les patients âgés de 1 mois à 12 ans, Nimbex a une durée d'action plus courte et un profil de récupération spontanée plus rapide que ceux observés chez l'adulte dans des conditions anesthésiques similaires. De petites différences ont été observées entre les profils pharmacodynamiques des patients âgés de 1 à 11 mois et ceux des patients âgés de 1 à 12 ans; elles sont résumées dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2: Patients pédiatriques âgés de 1 à 11 mois

Dose de Nimbex mg/kg de poids corporel	Type d'anesthésie	Temps de suppression de 90 % T1 (minutes)	Temps de suppression maximum de T1 (minutes)	Temps de récupération spontanée de 25 % T1 (minutes)
0,15	halothane	1,4	2,0	52
0,15	opiacé	1,4	1,9	47

Tableau 3: Patients pédiatriques âgés de 1 à 12 ans

Dose de Nimbex mg/kg de poids corporel	Type d'anesthésie	Temps de suppression de 90 % T1(minutes)	Temps de suppression maximum de T1 (minutes)	Temps de récupération spontanée de 25 % T1 (minutes)
0,15	halothane	2,3	3,0	43
0,15	opiacé	2,6	3,6	38

Lorsque l'administration de Nimbex n'est pas requise pour l'intubation, une dose inférieure à 0,15 mg/kg peut être utilisée. Les données pharmacodynamiques obtenues pour des doses de 0,08 mg/kg et 0,10 mg/kg chez les patients pédiatriques âgés de 2 à 12 ans sont reprises dans le tableau 4.

Tableau 4: Patients pédiatriques âgés de 2 à 12 ans

Dose de Nimbex mg/kg de poids corporel	Type d'anesthésie	Temps de suppression de 90 % T1(minutes)	Temps de suppression maximum de T1 (minutes)	Temps de récupération spontanée de 25 % T1 (minutes)
0,08	halothane	1,7	2,5	31
0,1	opiacé	1,7	2,8	28

L'administration de Nimbex successive à l'administration de suxaméthonium n'a pas été étudiée chez les enfants (voir rubrique 4.5).

La durée cliniquement efficace d'une dose de Nimbex peut être augmentée jusqu'à 20 % par l'halothane. Il n'y a pas de données disponibles quant à l'utilisation du Nimbex chez les enfants

anesthésiés avec d'autres agents anesthésiques fluorocarbonés halogènes, mais il est probable que ces agents peuvent également prolonger la durée cliniquement efficace du Nimbex.

Entretien (patients pédiatriques âgés de 2 à 12 ans) : Le bloc neuromusculaire peut être prolongé par des doses d'entretien de Nimbex. Chez les patients pédiatriques âgés 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 approximativement 9 minutes supplémentaires de bloc neuromusculaire cliniquement efficace. Des doses d'entretien successives ne donnent pas lieu à une prolongation progressive de l'effet bloquant neuromusculaire.

Les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour recommander des doses d'entretien chez les patients âgés de moins de 2 ans. Cependant, des données très limitées issues d'études cliniques effectuées sur des patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans suggèrent qu'une dose d'entretien de 0,03 mg/kg peut prolonger un blocage neuromusculaire cliniquement efficace pendant une période allant jusqu'à 25 minutes, au cours d'une anesthésie aux opiacés.

Récupération spontanée : Une fois le processus de récupération d'un bloc neuromusculaire commencé, la vitesse de récupération est indépendante de la dose de Nimbex administrée. Au cours d'une anesthésie aux opiacés ou à l'halothane, les délais médians de récupération de 25 à 75 % et de 5 à 95 % sont respectivement de 11 et 28 minutes environ.

Antagonisme : Le bloc neuromusculaire induit par l'administration de Nimbex est aisément antagonisé par l'administration de doses standards d'inhibiteur des cholinestérases. Les délais moyens de récupération de 25 à 75 % et jusqu'à récupération complète (rapport T4:T1 $\geq$ 0,7) sont respectivement de 2 et 5 minutes environ après administration de l'inhibiteur à une moyenne de 13 % de récupération de T1.

Utilisation en perfusion intraveineuse

Posologie chez les adultes et les enfants de 2 à 12 ans

Le maintien du bloc neuromusculaire peut être obtenu par perfusion de Nimbex.

Un débit initial de perfusion de 3 microgrammes/kg (de poids corporel)/min (0,18 mg/kg/heure) est recommandé pour restaurer 89 à 99 % de suppression de T1 après observation des signes de récupération spontanée. Après une période initiale de stabilisation du bloc neuromusculaire, un débit de 1 à 2 microgrammes/kg (de poids corporel)/minute (0,06 à 0,12 mg/kg/heure) est adéquat pour maintenir le bloc dans cet intervalle chez la majorité des patients.

Il peut être nécessaire de réduire le débit de perfusion de 40 % lorsque le Nimbex est administré au cours d'une anesthésie à l'isoflurane ou à l'enflurane (voir rubrique 4.5).

Le débit de perfusion dépendra de la concentration de cisatracurium dans la solution pour perfusion, du degré de bloc neuromusculaire souhaité et du poids du patient. Le tableau 5 fournit les règles d'utilisation du Nimbex non dilué.

Tableau 5: Débit de perfusion du Nimbex injectable 2 mg/ml.

Poids du patient (kg)	Dose (microgrammes/kg/min)			
	1,0	1,5	2,0	3,0
20	0,6 ml/h	0,9 ml/h	1,2 ml/h	1,8 ml/h
70	2,1 ml/h	3,2 ml/h	4,2 ml/h	6,3 ml/h
100	3,0 ml/h	4,5 ml/h	6,0 ml/h	9,0 ml/h

Une perfusion continue de Nimbex à débit constant ne provoque pas d'augmentation ou de diminution progressive de l'effet bloquant neuromusculaire.

Après arrêt de la perfusion de Nimbex, la récupération spontanée du bloc neuromusculaire survient à une vitesse comparable à celle obtenue après l'administration d'un bolus unique.

Posologie chez les nouveau-nés (âgés de moins de 1 mois)

L'administration de Nimbex n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée chez les nouveau-nés.

Posologie chez les personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Chez ces patients, Nimbex présente un profil pharmacodynamique similaire à celui observé chez les patients adultes jeunes, mais comme pour tous les agents bloquants neuromusculaires, il peut avoir un délai d'action légèrement retardé.

Posologie chez les insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux. Chez ces patients, Nimbex présente un profil pharmacodynamique similaire à celui observé chez les patients dont la fonction rénale est normale, mais il peut avoir un délai d'action légèrement retardé.

Posologie chez les insuffisants hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de stade final. Chez ces patients, Nimbex présente un profil pharmacodynamique similaire à celui observé chez les patients dont la fonction hépatique est normale, mais il peut avoir un délai d'action légèrement plus rapide.

Posologie chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires

Administré en bolus intraveineux rapide (de 5 à 10 secondes) à des patients atteints d'affection cardio-vasculaire sévère (Classes I à III selon la classification de la *New York Heart Association*) subissant un pontage coronarien, Nimbex n'a pas provoqué d'effets cardio-vasculaires cliniquement significatifs et ce, quelle que soit la dose étudiée (jusqu'à y compris 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅)). Néanmoins, les données sont limitées pour des doses supérieures à 0,3 mg/kg chez ce type de patient.

Nimbex n'a pas été étudié chez les enfants devant subir une intervention chirurgicale cardiaque.

Posologie chez les patients hospitalisés en Unités de Soins Intensifs

Nimbex peut être administré en bolus et/ou en perfusion intraveineuse aux patients hospitalisés en Unités de Soins Intensifs.

Un débit de perfusion initial de 3 microgrammes/kg (de poids corporel)/min (0,18 mg/kg/heure) est recommandé chez l'adulte hospitalisé en Unités de Soins Intensifs.

Il peut y avoir d'importantes variations interindividuelles au niveau des besoins posologiques qui peuvent augmenter ou diminuer avec le temps. Au cours des études cliniques, le débit moyen était de 3 microgrammes/kg/minute [intervalle de 0,5 à 10,2 microgrammes/kg (de poids corporel)/minute (0,03 à 0,6 mg/kg/heure)].

Le délai médian de récupération spontanée complète suivant la perfusion de Nimbex pendant une période prolongée (jusqu'à 6 jours) chez les patients en Unités de Soins Intensifs a été d'environ 50 minutes.

Le profil de récupération après perfusion de Nimbex chez les patients hospitalisés en Unités de Soins Intensifs est indépendant de la durée de la perfusion.

4.3 Contre-indications

Nimbex est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au cisatracurium, à l'atracurium ou à l'acide benzènesulfonique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Particularités du produit

Le cisatracurium paralyse aussi bien les muscles respiratoires que les muscles squelettiques, mais n'a pas d'effet connu sur la conscience ou le seuil nociceptif.

Nimbex ne doit être administré que par des anesthésistes ou des praticiens familiarisés avec l'utilisation et l'action des agents bloquants neuromusculaires, ou sous leur supervision. Du matériel d'intubation trachéale, d'assistance respiratoire et d'oxygénation artérielle adéquate doit être disponible.

Il faudra être prudent en administrant Nimbex aux patients qui ont présenté des antécédents d'hypersensibilité à d'autres agents bloquants neuromusculaires car un taux important (plus de 50%) de sensibilité croisée entre agents bloquants neuromusculaires a été rapporté (voir rubrique 4.3).

Le cisatracurium n'a pas de propriétés vagolytiques ni ganglioplégiques significatives. Par conséquent, Nimbex n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque et ne masque pas une bradycardie produite par de nombreux agents anesthésiants ou due à une stimulation vagale au cours d'une intervention chirurgicale.

Les patients atteints de myasthénie grave ou d'autres affections neuromusculaires ont montré une sensibilité aux agents bloquants non dépolarisants fortement accrue. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose initiale de 0,02 mg/kg de Nimbex chez ces patients.

Les troubles graves de l'équilibre acido-basique et/ou du bilan électrolytique peuvent augmenter ou diminuer la sensibilité des patients aux agents bloquants neuromusculaires.

Il n'y a pas de données quant à l'utilisation de Nimbex chez les nouveau-nés âgés de moins de 1 mois car il n'a pas été étudié dans cette population.

Le cisatracurium n'a pas été étudié chez les patients présentant des antécédents d'hyperthermie maligne. Les études réalisées chez des porcs sujets à de l'hyperthermie maligne indiquent que le cisatracurium ne déclenche pas ce syndrome.

Il n'y a pas eu d'études sur le cisatracurium chez les patients devant subir une intervention sous hypothermie induite (25 à 28°C). Comme pour tous les autres agents bloquants neuromusculaires, on peut s'attendre à ce que le débit de perfusion requis pour maintenir dans ces conditions le relâchement musculaire adéquat soit significativement réduit.

Le cisatracurium n'a pas été étudié chez les patients brûlés, cependant, comme pour tous les autres agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants, si Nimbex injectable doit être administré chez ces patients, les possibilités de devoir augmenter la posologie et celle d'une durée d'action plus courte seront envisagées.

Nimbex est une solution hypotonique qui ne peut pas être mise dans la ligne de perfusion d'une transfusion sanguine.

Patients hospitalisés en Unité de Soins Intensifs (USI)

Administrée à doses élevées à des animaux de laboratoire, la laudanose, un métabolite du cisatracurium et de l'atracurium, a été associée à une hypotension transitoire et à des effets cérébraux excitateurs chez certaines espèces animales. Chez les espèces animales les plus sensibles, ces effets sont apparus à des concentrations plasmatiques en laudanose similaires à celles observées à la suite d'une perfusion prolongée d'atracurium chez certains patients traités en unités de soins intensifs.

Etant donné que les débits de perfusion requis pour le cisatracurium sont plus faibles, les concentrations plasmatiques de laudanose sont approximativement trois fois plus basses que celles obtenues après perfusion d'atracurium.

On a rapporté de rares cas de crises épileptiques chez des patients traités en unités de soins intensifs à qui l'on avait administré de l'atracurium et d'autres médicaments. Ces patients présentaient souvent une ou plusieurs prédispositions (traumatisme crânien, encéphalopathie hypoxique, oedème cérébral, encéphalite virale, urémie).

On n'a cependant observé aucune corrélation entre la laudanose et l'apparition de ces crises.

4.5 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 agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants, notamment :

Potentialisation de l'effet par :

- les agents anesthésiques, notamment l'enflurane, l'isoflurane, l'halothane (voir rubrique 4.2) et la kétamine ;
- d'autres agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants ;
- des antibiotiques, notamment les aminoglycosides, les polymyxines, la spectinomycine, les tétracyclines, la lincomycine et la clindamycine ;
- des anti-arythmiques, notamment le propranolol, les inhibiteurs calciques, la lidocaïne, la procaïnamide et la quinidine ;
- des diurétiques, notamment le furosémide et vraisemblablement les thiazides, le mannitol et l'acétazolamide ;
- des sels de magnésium et de lithium ;
- des ganglioplégiques tels que le trimétaphan, l'hexaméthonium.

Plus rarement, certaines substances peuvent aggraver ou révéler une myasthénie latente grave, voire déclencher un syndrome myasthénique; il peut en résulter une augmentation de la sensibilité aux agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants. Ces substances sont notamment : certains antibiotiques, des bêta-bloquants (propranolol, oxprénolol), des anti-arythmiques (procaïnamide, quinidine), des antirhumatismaux (chloroquine, D-pénicillamine), le trimétaphan, la chlorpromazine, les corticostéroïdes, la phénytoïne et le lithium.

L'administration de suxaméthonium pour prolonger les effets des agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants peut provoquer un bloc prolongé et complexe, difficile à antagoniser avec des inhibiteurs des cholinestérases.

Diminution de l'effet :

Une diminution de l'effet est constatée après administration chronique préalable de phénytoïne ou de carbamazépine.

Les traitements par inhibiteurs des cholinestérases fréquemment utilisés dans le traitement la maladie d'Alzheimer (par ex. donépézil) peuvent raccourcir la durée et diminuer l'amplitude du bloc neuromusculaire par le cisatracurium.

Absence d'effet :

L'administration préalable de suxaméthonium n'a aucun effet sur la durée du bloc neuromusculaire, après administration en bolus de doses de Nimbex, ni sur l'adaptation du débit de perfusion.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données adéquates concernant l'utilisation de Nimbex chez la femme enceinte. Les études chez l'animal destinées à montrer un effet sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement et le développement post-natal sont insuffisantes (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

Nimbex ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

L'éventuel passage du cisatracurium ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connu.

Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. Compte tenu de sa courte demi-vie, il ne devrait toutefois pas y avoir d'effet sur le nourrisson allaité si la mère reprend l'allaitement après dissipation des effets de la substance. Par mesure de précaution, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement. Il est ensuite recommandé de s'abstenir d'allaiter pendant cinq demi-vies d'élimination du cisatracurium, c.-à-d. pendant environ 3 heures après la dernière dose ou la fin de la perfusion de cisatracurium.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée.

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

Ces précautions ne concernent pas l'utilisation de Nimbex. Nimbex sera toujours utilisé en combinaison avec une anesthésie générale et dès lors, les précautions habituelles concernant l'exécution de tâches après une anesthésie générale sont d'application.

4.8 Effets indésirables

Des résultats provenant du regroupement en interne d'essais cliniques ont été utilisés pour fixer la fréquence des réactions indésirables, de très fréquentes à peu fréquentes.

La convention suivante a été utilisée pour la classification de la fréquence des effets indésirables : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Résultats d'essais cliniques

Affections cardiaques

Fréquent : bradycardie.

Affections vasculaires

Fréquent : hypotension.

Peu fréquent : flush cutané.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : bronchospasme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption cutanée.

Résultats provenant de l'expérience post-commercialisation

Affections du système immunitaire

Très rare : réactions anaphylactiques, choc anaphylactique.

Des réactions anaphylactiques plus ou moins sévères, y compris un choc anaphylactique, ont été observées après l'administration d'agents curarisants. Très rarement, des réactions anaphylactiques sévères ont été rapportées chez des patients recevant du Nimbex en association avec un ou plusieurs agent(s) anesthésique(s).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très rare : myopathie, faiblesse musculaire.

Quelques cas de faiblesse musculaire et/ou de myopathie ont été rapportés après perfusion prolongée de myorelaxants chez des patients gravement malades, en Unités de Soins Intensifs. La plupart des patients recevaient simultanément des corticostéroïdes. De tels cas ont été rarement rapportés en association avec le Nimbex et une relation de cause à effet n'a pas 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 bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des
Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles Madou
Site internet:
www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et
des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet:
<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Les principaux signes de surdosage attendus avec le Nimbex sont une paralysie musculaire prolongée avec les conséquences qui en découlent.

Traitement

Il est essentiel de maintenir la ventilation pulmonaire et l'oxygénation artérielle jusqu'au retour d'une respiration spontanée adéquate. Une sédation complète est nécessaire puisque la vigilance n'est pas modifiée par Nimbex. La récupération peut être accélérée par l'administration d'inhibiteurs des cholinestérases, dès l'apparition des premiers signes de récupération spontanée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le cisatracurium est un bloquant neuromusculaire, code ATC : M03A C11.

Mécanisme d'action

Le cisatracurium est un relaxant du muscle strié, non dépolarisant, à durée d'action intermédiaire, de la famille des benzyloquinolines.

Effets pharmacodynamiques

Les études cliniques effectuées chez l'homme ont montré que Nimbex n'est pas associé à une libération dose dépendante d'histamine, même pour des doses allant jusqu'à 8 fois la DA₉₅.

Le cisatracurium se lie aux récepteurs cholinergiques de la plaque motrice pour antagoniser l'action de l'acétylcholine, provoquant un blocage compétitif de la transmission neuromusculaire. Cette action est aisément antagonisée par des inhibiteurs des cholinestérases tels que la néostigmine ou l'édrophonium.

La DA₉₅ du cisatracurium (dose requise pour obtenir une suppression de 95 % de la réponse du muscle adducteur du pouce après stimulation unique du nerf cubital) a été estimée à 0,05 mg/kg de poids corporel au cours d'une anesthésie aux opiacés (thiopental/fentanyl/midazolam).

La DA₉₅ du cisatracurium chez l'enfant au cours d'une anesthésie à l'halothane est de 0,04 mg/kg.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Biotransformation/Élimination

Le cisatracurium est dégradé dans l'organisme, au pH et à la température physiologiques, par élimination de Hofmann (processus chimique) pour former de la laudanosine et le métabolite acrylate monoquaternaire. L'acrylate monoquaternaire est hydrolysé par des estérases plasmatiques non spécifiques pour former le métabolite alcool monoquaternaire. Contrairement à ses métabolites largement éliminés par les reins et le foie, le cisatracurium est éliminé en majeure partie indépendamment de ces organes.

Les métabolites ne possèdent pas d'activité bloquante neuromusculaire.

Pharmacocinétique chez l'adulte

La pharmacocinétique non compartimentale du cisatracurium est indépendante de la dose dans l'intervalle étudié (0,1 à 0,2 mg/kg, c'est à dire 2 à 4 x DA₉₅).

La modélisation d'une pharmacocinétique de population confirme ces résultats jusqu'à 0,4 mg/kg (8 x DA₉₅).

Les paramètres pharmacocinétiques observés après administration de doses de 0,1 et 0,2 mg/kg de Nimbex à des patients adultes sains opérés sont résumés dans le tableau ci-après :

Paramètre	Intervalle des valeurs moyennes
Clairance	4,7 à 5,7 ml/min/kg
Volume de distribution à l'équilibre	121 à 161 ml/kg
Demi-vie d'élimination	22 à 29 min

Pharmacocinétique chez le patient âgé

Il n'y a aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du cisatracurium entre le patient âgé et le patient adulte jeune. Le profil de récupération est également inchangé.

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal/hépatique

Il n'y a aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du cisatracurium entre le patient insuffisant rénal ou hépatique au stade terminal et l'adulte sain. Leur profil de récupération est également inchangé.

Pharmacocinétique au cours des perfusions

La pharmacocinétique du cisatracurium après perfusion de Nimbex est similaire à celle observée après injection en bolus unique. Le profil de récupération après perfusion de Nimbex est indépendant de la durée de la perfusion et est similaire à celui observé après injection en bolus unique.

Pharmacocinétique chez les patients hospitalisés en Unité de Soins Intensifs (USI)

La pharmacocinétique du cisatracurium chez les patients hospitalisés en USI, sous perfusion prolongée, est similaire à celle des adultes sains opérés sous perfusion ou après injection en bolus unique. Le profil de récupération, après perfusion de Nimbex chez les patients hospitalisés en USI, est indépendant de la durée de la perfusion.

La concentration des métabolites du cisatracurium est plus élevée chez les patients hospitalisés en USI atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique (voir rubrique 4.4). Ces métabolites n'ont aucune influence sur le bloc neuromusculaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

Des études significatives de toxicité aiguë n'ont pas pu être réalisées avec le cisatracurium. Pour les symptômes de toxicité, voir rubrique 4.9.

Toxicité subaiguë

Des études d'administrations répétées pendant 3 semaines chez des chiens et des singes n'ont pas montré de signes de toxicité spécifique à la molécule.

Mutagenicité

Le cisatracurium n'était pas mutagène dans les tests microbiologiques effectués *in vitro* avec des concentrations allant jusqu'à 5000 µg/plaque.

Lors d'une étude cytogénétique effectuée *in vivo* chez le rat, on n'a pas observé d'anomalies chromosomiques significatives pour des doses sous-cutanées allant jusqu'à 4 mg/kg.

Le cisatracurium s'est révélé mutagène dans un test de mutagenicité *in vitro* sur des cellules de lymphomes de souris à des concentrations supérieures ou égales à 40 µg/ml.

La signification clinique d'une seule réponse mutagène positive pour un produit utilisé de manière ponctuelle et/ou pour une courte période est discutable.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée.

Toxicologie de la reproduction

Aucune étude de fertilité n'a pas été effectuée. Les études de reproduction chez le rat n'ont pas montré d'effet nocif du cisatracurium sur le développement du fœtus.

Tolérance locale

Les résultats d'une étude intra-artérielle effectuée sur des lapins ont montré que Nimbex injectable était bien toléré. Aucun changement lié au produit n'a été constaté.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Solution d'acide benzènesulfonique à 32 % p/v, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Il a été démontré que la dégradation du bésilate de cisatracurium apparaît plus rapidement dans une solution de Hartmann combinée à une solution de dextrose 5 % ou dans une solution de Hartmann seule, que dans les liquides repris dans la rubrique 6.6.

Il n'est dès lors pas recommandé d'utiliser ces 2 solutions comme diluants pour la préparation de solution de Nimbex pour perfusion.

Nimbex est uniquement stable en solution acide, il ne doit donc pas être mélangé dans la même seringue ou administré simultanément avec la même aiguille que des solutions alcalines telles que, par exemple, le thiopental sodique. Nimbex n'est pas compatible avec le kétorolac tromethamine, ou l'émulsion de propofol pour perfusion.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation avant dilution : 2 ans.

La stabilité chimique et physique 'in-use' a été prouvée pendant au moins 24 heures entre 5°C et 25°C (voir rubrique 6.6).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps et les conditions de conservation 'in-use' avant utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la reconstitution s'est faite dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 5 ampoules (en verre) de 2,5 ml.

Boîte de 5 ampoules (en verre) de 5 ml.

Boîte de 5 ampoules (en verre) de 10 ml.

Boîte de 2 ampoules (en verre) de 25 ml.

Ampoules en verre neutre, transparent, de type I.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce produit est destiné à un usage unique. N'utilisez que des solutions limpides claires et pratiquement incolores ou très légèrement jaune/jaune verdâtre. Le produit doit être inspecté visuellement avant utilisation ; si l'aspect visuel a changé ou si le récipient est endommagé, le produit devra être jeté.

La solution diluée de Nimbex est physiquement et chimiquement stable pendant au moins 24 heures à 5°C et 25°C, à des concentrations comprises entre 0,1 et 2 mg/ml dans les liquides pour perfusion suivants, que ce soit en poches de chlorure de polyvinyle ou de polypropylène :

- solution de chlorure de sodium (0,9 % p/v) pour perfusion;
- solution de glucose (5 % p/v) pour perfusion;
- solution de chlorure de sodium (0,18 % p/v) et glucose (4 % p/v) pour perfusion;
- solution de chlorure de sodium (0,45 % p/v) et glucose (2,5 % p/v) pour perfusion.

Toutefois, étant donné que le produit ne renferme aucun agent conservateur antimicrobien, toute dilution doit être réalisée juste avant l'utilisation ou alors être conservée dans les conditions reprises à la rubrique 6.3.

On a montré que Nimbex est compatible avec les produits suivants fréquemment utilisés en péri-opératoire, lorsqu'il est mélangé dans des conditions simulant l'administration dans une perfusion intraveineuse via une porte d'injection en Y : chlorhydrate d'alfentanil, droperidol, citrate de fentanyl, chlorhydrate de midazolam et citrate de sufentanil.

Lorsque d'autres produits sont administrés à travers la même seringue ou la même canule que Nimbex, il est recommandé que chaque substance soit éliminée avec un volume adéquat d'un liquide pour perfusion compatible, par exemple du chlorure de sodium (0,9 % p/v).

Comme avec d'autres produits pour injection, lorsqu'une petite veine est choisie comme site d'injection, Nimbex doit être injecté dans la veine avec un liquide pour perfusion adéquat, par exemple du chlorure de sodium (0,9 % p/v).

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

Mode d'emploi pour l'ouverture des ampoules

Les ampoules qui sont munies d'un système d'ouverture OPC (One Point Cut) doivent être ouvertes selon les instructions suivantes :

- Maintenir avec une main la partie inférieure de l'ampoule comme indiqué dans la figure 1.
- Saisir la partie supérieure de l'ampoule avec l'autre main, le pouce posé sur le point coloré et exercer une pression, comme indiqué dans la figure 2.

Figure 1

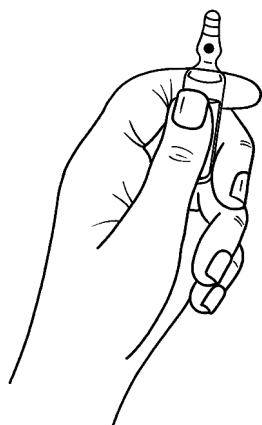
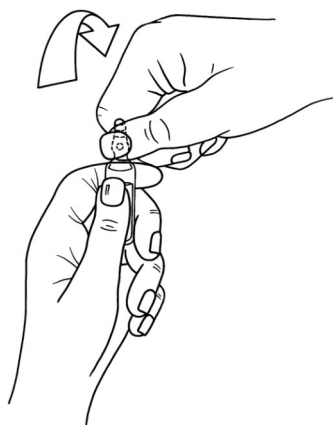


Figure 2



7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irlande.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- boîte de 5 ampoules de 5 mg/2,5 ml	BE174641
- boîte de 5 ampoules de 10 mg/5 ml	BE174727
- boîte de 5 ampoules de 20 mg/10 ml	BE174711
- boîte de 2 ampoules de 50 mg/25 ml	BE174702

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18/04/1996

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2021

DATE D'APPROBATION DU TEXTE

08/2021