

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**Nimbex 2 mg/ml oplossing voor injectie/infusie**

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cisatracurium 2 mg onder vorm van cisatracurium besilaat 2,68 mg per ml.

Eén ampul van 2,5 ml bevat 5 mg cisatracurium.

Eén ampul van 5 ml bevat 10 mg cisatracurium.

Eén ampul van 10 ml bevat 20 mg cisatracurium.

Eén ampul van 25 ml bevat 50 mg cisatracurium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Kleurloze of lichtgele/geelgroene oplossing. Bijna volledig vrij van zichtbare partikels.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

Nimbex is een niet-depolariserende spierverslapper met middellange werkingsduur, voor intraveneuze toediening.

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Nimbex is aangewezen voor gebruik tijdens heelkundige en andere procedures bij volwassenen en kinderen van 1 maand en ouder. Nimbex is ook geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen die intensieve zorg nodig hebben. Het wordt gebruikt als adjuvans bij algemene anesthesie of bij sedatie in Eenheden Intensieve Zorgen, om de gestreepte spieren te ontspannen en een endotracheale intubatie en een geassisteerde ventilatie te vergemakkelijken.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Nimbex mag enkele worden toegediend door of onder toezicht van anesthesisten of andere artsen die ervaring hebben met het gebruik en de werking van neuromusculaire blokkers. Uitrusting voor tracheale intubatie en onderhoud van longbeademing en goede arteriële zuurstofvoorziening moeten beschikbaar zijn.

Nimbex mag niet in dezelfde injectiespuit gemengd worden of doorheen dezelfde injectienaald toegediend worden als propofolemulsie voor injectie of andere alkalische oplossingen zoals natriumthiopental (zie rubriek 6.2).

Nimbex bevat geen antimicrobiële bewaarmiddelen en is bestemd voor toediening aan één enkele patiënt.

### Aanbevelingen voor monitoring

Zoals voor alle andere neuromusculaire blokkers, is het aanbevolen om bij toediening van Nimbex de neuromusculaire functie op te volgen om de dosissen aan te passen aan de individuele noden.

### Gebruik als intraveneuze bolusinjectie

#### Dosering bij volwassenen

*Endotracheale intubatie* : De aanbevolen dosis Nimbex voor intubatie bij volwassenen bedraagt 0,15 mg/kg lichaamsgewicht. Deze dosis zorgt voor goede tot uitstekende intubatieomstandigheden 120 seconden na toediening van Nimbex, na inductie van de anesthesie met propofol.

Hogere dosissen verkorten de tijd waarop het neuromusculair blok zich instelt.

Tabel 1 geeft een samenvatting van de gemiddelde farmacodynamische gegevens na toediening van Nimbex aan dosissen van 0,1 à 0,4 mg/kg lichaamsgewicht aan volwassen, gezonde patiënten tijdens anesthesie op basis van opiaten (thiopental/fentanyl/midazolam) of propofol.

Tabel 1: Gemiddelde farmacodynamische gegevens na verschillende doses cisatracurium

<b>Aanvangsdosis Nimbex mg/kg lichaamsgewicht</b>	<b>Type anesthesie</b>	<b>90 % T1 onderdrukkings-tijd * (minuten)</b>	<b>Maximum T1 onderdrukkings-tijd * (minuten)</b>	<b>Spontane 25 % T1 recuperatie-tijd * (minuten)</b>
0,1	opiaat	3,4	4,8	45
0,15	propofol	2,6	3,5	55
0,2	opiaat	2,4	2,9	65
0,4	opiaat	1,5	1,9	91

\*T1: respons op enkelvoudige *twitch* of eerste respons op trein van vier van de *musculus adductor pollicis* na supramaximale elektrische stimulatie van de *nervus ulnaris*.

Een anesthesie met enfluraan of isofluraan kan de duur van klinische doeltreffendheid van een aanvangsdosis Nimbex met tot 15 % verlengen.

*Onderhoud*: Het neuromusculair blok kan verlengd worden met onderhoudsdosissen Nimbex. Een dosis van 0,03 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend tijdens anesthesie op basis van opiaten of propofol, zorgt voor ongeveer 20 bijkomende minuten klinisch doeltreffend neuromusculair blok. Opeenvolgende onderhoudsdosissen geven geen aanleiding tot progressieve verlenging van het neuromusculair blok.

*Spontaan herstel*: Van zodra het herstel van een neuromusculair blok begonnen is, is de recuperatiesnelheid onafhankelijk van de toegediende dosis Nimbex. Tijdens een anesthesie op basis van opiaten of propofol zijn de gemiddelde 25 à 75 % en 5 à 95 % recuperatietijden respectievelijk ongeveer 13 en 30 minuten.

*Antagonisme*: Het neuromusculair blok door toediening van Nimbex kan gemakkelijk geantagoniseerd worden door toediening van standaarddosissen cholinesteraseremmers. De gemiddelde 25 à 75 % recuperatietijden en tijd tot volledige klinische recuperatie (verhouding T4:T1 > 0,7) zijn respectievelijk ongeveer 4 en 9 minuten na toediening van een cholinesteraseremmers met een gemiddelde van 10 % T1-recuperatie.

#### Dosering bij pediatrie patiënten

*Endotracheale intubatie (bij kinderen van 1 maand tot 12 jaar)*: Zoals bij volwassenen, bedraagt de dosis Nimbex die aanbevolen is voor intubatie 0,15 mg/kg lichaamsgewicht, snel toe te dienen (in 5 à

10 seconden). Deze dosis zorgt voor goede tot uitstekende intubatieomstandigheden 120 seconden na injectie van Nimbex. De farmacodynamische gegevens voor deze dosis staan in tabel 2, 3 en 4.

Nimbex werd niet bestudeerd bij kinderen van klasse III en IV volgens de ASA-classificatie. Er zijn beperkte gegevens over de toediening van Nimbex bij kinderen jonger dan 2 jaar die majeure chirurgie of een langdurende interventie moeten ondergaan.

Bij patiënten van 1 maand tot 12 jaar heeft Nimbex onder vergelijkbare anesthesieomstandigheden een kortere werkingsduur en een sneller spontaan recuperatieprofiel dan bij volwassenen. Er werden kleine verschillen waargenomen tussen de farmacodynamische profielen van patiënten van 1 tot 11 maand en deze van patiënten van 1 tot 12 jaar; ze worden samengevat in tabel 2 en 3.

Tabel 2: Pediatriche patiënten van 1 tot 11 maand

<b>Dosis Nimbex mg/kg lichaamsgewicht</b>	<b>Type anesthesie</b>	<b>90 % T1 onderdrukkings-tijd (minuten)</b>	<b>Maximum T1 onderdrukkings-tijd (minuten)</b>	<b>Spontane 25 % T1 recuperatie-tijd (minuten)</b>
0,15	halothaan	1,4	2,0	52
0,15	opiat	1,4	1,9	47

Tabel 3: Pediatriche patiënten van 1 tot 12 jaar

<b>Dosis Nimbex mg/kg lichaamsgewicht</b>	<b>Type anesthesie</b>	<b>90 % T1 onderdrukkings-tijd (minuten)</b>	<b>Maximum T1 onderdrukkings-tijd (minuten)</b>	<b>Spontane 25 % T1 recuperatie-tijd (minuten)</b>
0,15	halothaan	2,3	3,0	43
0,15	opiat	2,6	3,6	38

Indien de toediening van Nimbex niet vereist is voor de intubatie mag een dosis lager dan 0,15 mg/kg gebruikt worden. De farmacodynamische gegevens voor dosissen van 0,08 mg/kg en 0,10 mg/kg bij kinderen van 2 tot 12 jaar, staan in tabel 4.

Tabel 4: Pediatriche patiënten van 2 tot 12 jaar

<b>Dosis Nimbex mg/kg lichaamsgewicht</b>	<b>Type anesthesie</b>	<b>90 % T1 onderdrukkings-tijd (minuten)</b>	<b>Maximum T1 onderdrukkings-tijd (minuten)</b>	<b>Spontane 25 % T1 recuperatie-tijd (minuten)</b>
0,08	halothaan	1,7	2,5	31
0,1	opiat	1,7	2,8	28

Toediening van Nimbex na toediening van suxamethonium werd niet onderzocht bij kinderen (zie rubriek 4.5).

De duur van de klinische efficiëntie van een dosis Nimbex kan door halothaan met 20 % verlengd worden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Nimbex bij kinderen onder anesthesie met andere gehalogeneerde fluorkoolwaterstofanesthetica, maar het is waarschijnlijk dat deze stoffen eveneens de duur van klinische efficiëntie van Nimbex verlengen.

*Onderhoud (pediatriche patiënten van 2 tot 12 jaar):* Het neuromusculair blok kan verlengd worden door onderhoudsdosissen Nimbex. Bij kinderen van 2 tot 12 jaar biedt een dosis van 0,02 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend tijdens een anesthesie op basis van halothaan, ongeveer 9 bijkomende minuten klinisch doeltreffend neuromusculair blok. Opeenvolgende onderhoudsdosissen geven geen aanleiding tot progressieve verlenging van het neuromusculair blok.

De gegevens die op dit ogenblik beschikbaar zijn, volstaan niet om onderhoudsdosissen aan te bevelen bij patiënten jonger dan 2 jaar. Toch blijkt uit de zeer beperkte gegevens van klinische studies bij pediatriche patiënten jonger dan 2 jaar dat een onderhoudsdosis van 0,03 mg/kg het klinisch

doeltreffend neuromusculair blok kan verlengen tot een maximale duur van 25 minuten gedurende een anesthesie op basis van opiaten.

*Spontaan herstel:* Van zodra het herstel van een neuromusculair blok begonnen is, is de recuperatiesnelheid onafhankelijk van de toegediende dosis Nimbex. Tijdens een anesthesie op basis van opiaten of halothaan zijn de mediane 25 à 75 % en 5 à 95 % recuperatietijden respectievelijk ongeveer 11 en 28 minuten.

*Antagonisme:* Het neuromusculair blok door toediening van Nimbex kan gemakkelijk geantagoniseerd worden door toediening van standaarddosissen cholinesteraseremmers. De gemiddelde 25 à 75 % recuperatietijden en tijd tot volledige recuperatie (verhouding T4:T1 > 0,7) zijn respectievelijk ongeveer 2 en 5 minuten na toediening van een cholinesteraseremmer met een gemiddelde T1-recuperatie van 13 %.

#### Gebruik in intraveneuze infusie

##### Dosering bij volwassenen en kinderen van 2 tot 12 jaar

Het behoud van het neuromusculair blok kan bereikt worden door infusie van Nimbex.

Er wordt een aanvangsdebiet van 3 microgram/kg (lichaamsgewicht)/min (0,18 mg/kg/uur) aanbevolen voor het herstel van 89 tot 99 % van de T1-onderdrukking na het waarnemen van tekenen van spontaan herstel. Na een eerste periode van stabilisatie van het neuromusculair blok, volstaat bij de meeste patiënten een debiet van 1 à 2 microgram/kg (lichaamsgewicht)/minuut (0,06 à 0,12 mg/kg/uur) om in deze tussentijd het blok te behouden.

Het kan nodig zijn om het infusiedebiet met 40 % te verminderen als Nimbex wordt toegediend tijdens een anesthesie op basis van isofluraan of enfluraan (zie rubriek 4.5).

Het infusiedebiet hangt ook af van de concentratie cisatracurium in de infusieoplossing, van de gewenste diepte van het neuromusculair blok en van het lichaamsgewicht van de patiënt. Tabel 5 geeft de gebruiksregels voor onverdunde Nimbex weer.

Tabel 5: Infusiedebiet van Nimbex voor injectie 2 mg/ml.

Lichaamsgewicht (kg)	Dosis (microgram/kg/min)			
	1,0	1,5	2,0	3,0
20	0,6 ml/u	0,9 ml/u	1,2 ml/u	1,8 ml/u
70	2,1 ml/u	3,2 ml/u	4,2 ml/u	6,3 ml/u
100	3,0 ml/u	4,5 ml/u	6,0 ml/u	9,0 ml/u

Een continue infusie Nimbex aan een constant debiet veroorzaakt geen toename of progressieve afname van het neuromusculair blok.

Na het stoppen van de infusie Nimbex, treedt het spontane herstel vanuit het neuromusculair blok op aan een snelheid die vergelijkbaar is met deze na toediening van een eenmalige bolus.

##### Dosering bij pasgeborenen (jonger dan 1 maand)

Toediening van Nimbex werd niet onderzocht en is bijgevolg niet aanbevolen bij pasgeborenen.

##### Dosering bij bejaarden

De dosering moet niet aangepast worden bij bejaarde patiënten. Bij deze patiënten vertoont Nimbex een vergelijkbaar farmacodynamisch profiel als bij jonge volwassenen. Zoals voor alle neuromusculaire blokkers, kan er een licht vertraagd instellen van het blok zijn.

### Dosering bij nierinsufficiëntie

De dosering moet niet aangepast worden voor patiënten met nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten vertoont Nimbex een vergelijkbaar farmacodynamisch profiel als bij patiënten met een normale nierfunctie. Er kan echter een licht vertraagd instellen van het blok zijn.

### Dosering bij leverinsufficiëntie

De dosering moet niet aangepast worden voor patiënten met terminale leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten vertoont Nimbex een vergelijkbaar farmacodynamisch profiel als bij patiënten met een normale leverfunctie. Het blok kan zich echter iets sneller instellen.

### Dosering bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen

Bij toediening als snelle intraveneuze bolus (in 5 à 10 seconden) aan patiënten met ernstig cardiovasculair lijden (klasse I à III volgens de classificatie van de *New York Heart Association*) die een coronaire overbruggingsoperatie ondergingen, veroorzaakte Nimbex geen klinisch significante, cardiovasculaire effecten, ongeacht de onderzochte dosis (tot en met 0,4 mg/kg (8 x ED<sub>95</sub>)). De gegevens bij dit type patiënten zijn echter beperkt voor dosissen hoger dan 0,3 mg/kg.

Nimbex werd niet onderzocht bij kinderen die hartchirurgie moeten ondergaan.

### Dosering bij patiënten die opgenomen zijn in de Eenheid Intensieve Zorgen

Nimbex mag toegediend worden als bolus en/of in een intraveneuze infusie aan patiënten die opgenomen zijn in de Eenheid Intensieve Zorgen.

Er wordt een aanvangsdebiet van 3 microgram/kg (lichaamsgewicht)/min (0,18 mg/kg/uur) aanbevolen bij volwassenen opgenomen in de Eenheid Intensieve Zorgen.

Er kunnen aanzienlijke inter-individuele variaties zijn op het gebied van benodigde dosis, die met de tijd kunnen toenemen of afnemen. Tijdens klinische studies bedroeg het gemiddelde debiet 3 microgram/kg /minuut [interval van 0,5 à 10,2 microgram/kg (lichaamsgewicht)/minuut (0,03 à 0,6 mg/kg/uur)].

De mediane tijd tot volledige, spontane recuperatie bij patiënten in de Eenheid Intensieve Zorgen na infusie van Nimbex gedurende een lange periode (tot 6 dagen) bedroeg ongeveer 50 minuten.

Het recuperatieprofiel na infusie van Nimbex bij patiënten die opgenomen zijn in de Eenheid Intensieve Zorgen is onafhankelijk van de infusieduur.

## **4.3 Contra-indicaties**

Nimbex is tegenaangewezen bij patiënten met een gekende overgevoeligheid voor cisatracurium, atracurium of benzeensulfonzuur.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Eigenschappen van het product

Cisatracurium verlamt zowel de ademhalingspijpen als de gestreepte spieren maar heeft geen gekend effect op het bewustzijn of op de nociceptieve drempel.

Nimbex mag uitsluitend worden toegediend door anesthesisten of klinici vertrouwd met het gebruik en de werking van neuromusculaire blokkers, of onder hun toezicht. Materiaal voor tracheale intubatie, geassisteerde ventilatie en adequate arteriële oxygenatie moet beschikbaar zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Nimbex aan patiënten met antecedenten van overgevoeligheid voor andere neuromusculaire blokkers omdat een aanzienlijke (meer dan 50%) kruissensibiliteit werd gemeld tussen de neuromusculaire blokkers onderling (zie rubriek 4.3). Cisatracurium heeft geen significante vagolytische noch ganglioplegische eigenschappen. Bijgevolg heeft Nimbex geen klinisch significant effect op de hartfrequentie en maskeert het niet een bradycardie die veroorzaakt wordt door tal van anesthetica of door vagale stimulatie tijdens een heelkundige ingreep.

Patiënten met myasthenia gravis of andere neuromusculaire aandoeningen vertonen een sterk toegenomen gevoeligheid voor niet-depolariserende blokkers. Het wordt aanbevolen om bij deze patiënten onder de aanvangsdosis van 0,02 mg/kg Nimbex te blijven.

Ernstige verstoring van het zuur-base-evenwicht en of van het elektrolytenevenwicht kunnen de gevoeligheid voor neuromusculaire blokkers verhogen of verminderen.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Nimbex bij pasgeborenen jonger dan 1 maand omdat het niet in deze populatie onderzocht werd.

Cisatracurium werd niet onderzocht bij patiënten met een voorgeschiedenis van maligne hyperthermie. Klinische studies bij varkens met maligne hyperthermie geven aan dat cisatracurium dit syndroom niet uitlokt.

Er waren geen studies met cisatracurium bij patiënten die een interventie onder geïnduceerde hypothermie (25 à 28°C) moesten ondergaan. Zoals voor alle andere neuromusculaire blokkers, kan verwacht worden dat het infusiedebiet dat vereist is voor het behoud van een voldoende spierverslapping in deze omstandigheden aanzienlijk lager is.

Cisatracurium werd niet bestudeerd bij brandwondenpatiënten. Zoals voor alle andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers, moet rekening gehouden worden met de kans dat de dosering moet verhoogd worden en ook met een kortere werkingsduur indien Nimbex voor injectie aan deze patiënten moet toegediend worden.

Nimbex is een hypotone oplossing en mag niet in een leiding voor bloedtransfusie gebracht worden.

#### Patiënten opgenomen in de Eenheid Intensieve Zorgen (ICU)

Bij toediening van hoge dosissen aan proefdieren leidde laudanosine, een metabooliet van cisatracurium en atracurium, bij bepaalde diersoorten tot voorbijgaande hypotensie en hersenprikkelende effecten. Bij de meest gevoelige diersoorten traden deze effecten op aan plasmaconcentraties laudanosine die vergelijkbaar zijn met deze die worden waargenomen na langdurige infusie van atracurium bij bepaalde patiënten die behandeld worden in de Eenheid Intensieve Zorgen.

Omdat de voor cisatracurium vereiste infusiedebieten lager zijn, zijn de plasmaconcentraties laudanosine ongeveer driemaal lager dan deze na infusie van atracurium.

Er werden zeldzame gevallen van epilepsieaanval gemeld bij patiënten die behandeld worden in de Eenheid Intensieve Zorgen en aan wie atracurium en andere geneesmiddelen toegediend werden. Deze patiënten vertoonden vaak één of meerdere voorbeschikkende factoren (craniaal trauma, hypoxische encefalopathie, hersenoedeem, virale encefalitis, uremie).

Er werd echter geen enkel verband vastgesteld tussen laudanosine en het optreden van deze aanvallen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Van talrijke stoffen werd aangetoond dat ze de mate van werking en/of de werkingsduur van niet-depolariserende neuromusculaire blokkers beïnvloeden, zoals:

##### Potentialisatie met:

- anesthetica, namelijk enfluraan, isofluraan, halothaan (zie rubriek 4.2) en ketamine;
- andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers;
- antibiotica, namelijk aminoglycosiden, polymyxines, spectinomycine, tetracyclines, lincomycine en clindamycine;
- antiaritmica, namelijk propranolol, calciumantagonisten, lidocaïne, procaïnamide en kinidine;
- diuretica, namelijk furosemide en blijkbaar de thiaziden, mannitol en acetazolamide;
- magnesiumzouten en lithium;
- ganglioplegica, zoals trimetafan, hexamethonium.

In zeldzamere gevallen kunnen bepaalde stoffen een latente myasthenia verergeren, aan het licht brengen of zelfs een myastheniasyndroom uitlokken. Daardoor kan een toegenomen gevoeligheid voor niet-depolariserende neuromusculaire blokkers ontstaan. Deze stoffen zijn: bepaalde antibiotica, bètablokkers (propranolol, oxprenolol), antiaritmica (procaïnamide, kinidine), antireumamiddelen (chloroquine, D-penicillamine), trimetafan, chloorpromazine, corticosteroiden, fenytoïne en lithium.

Toediening van suxamethonium ter verlenging van de effecten van niet-depolariserende neuromusculaire blokkers kan een langdurig en complex blok veroorzaken dat moeilijk te antagoniseren is met cholinesteraseremmers.

##### Verminderd effect:

Een verminderd effect wordt gezien na voorafgaande en chronische toediening van fenytoïne of carbamazepine.

Behandelingen met cholinesteraseremmers die vaak gebruikt worden bij de ziekte van Alzheimer (bijv. donepezil) kunnen de duur en diepte van het neuromusculair blok door cisatracurium verminderen.

##### Geen effect:

Voorafgaande toediening van suxamethonium heeft geen effect op de duur van het neuromusculair blok na bolustoediening van dosissen Nimbex, noch op de aanpassing van het infusiedebiet.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Nimbex bij zwangere vrouwen.

Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan naar de effecten op zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling en de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Nimbex mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Mogelijke passage van cisatracurium of van zijn metabolieten in de moedermelk is niet gekend.

Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Gezien de korte halfwaardetijd, wordt echter geen invloed op zuigelingen verwacht indien de moeder de borstvoeding hervat nadat de effecten van

de stof zijn uitgewerkt. Uit voorzorg dient de borstvoeding te worden stopgezet tijdens de behandeling en wordt de moeder aangeraden zich van de volgende borstvoeding te onthouden gedurende vijf eliminatiehalfwaardetijden van cisatracurium, d.w.z. gedurende ongeveer 3 uur na de laatste dosis of het einde van de infusie van cisatracurium.

#### Vruchtbaarheid

Er werd geen enkele **vruchtbaarheidsstudie** uitgevoerd.

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

Deze voorzorgen zijn niet van toepassing op het gebruik van Nimbex. Nimbex moet altijd gebruikt worden in combinatie met een algemene anesthesie. Bijgevolg zijn de gebruikelijke voorzorgen van toepassing inzake uit te voeren taken na een algemene anesthesie.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De resultaten afkomstig van interne hergroepering van klinische studies werden gebruikt om de frequentie van bijwerkingen te bepalen, van zeer vaak tot soms voorkomend.

De volgende conventie werd gebruikt voor de classificatie van de frequentie van bijwerkingen: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Resultaten van klinische studies

##### *Hartaandoeningen*

Vaak : bradycardie.

##### *Bloedvataandoeningen*

Vaak : hypotensie.

Soms : huidflush.

##### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Soms : bronchospasme.

##### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Soms : huiduitslag.

Resultaten afkomstig van de ervaring na het in de handel brengen

##### *Immuunsysteemaandoeningen :*

Zeer zelden : anafylactische reacties, anafylactische shock.

Er werden min of meer ernstige anafylactische reacties waargenomen, inclusief anafylactische shock, na toediening van curarisantia. Er werden zeer zeldzaam ernstige anafylactische reacties gemeld bij patiënten die Nimbex kregen in combinatie met één of meerdere anesthetica.

##### *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Zeer zelden : myopathie, spierzwakte.

In zeer zeldzame gevallen werd spierzwakte en/of myopathie gemeld na langdurige infusie van myorelaxantia aan ernstige zieke patiënten in de Dienst Intensieve Zorgen. De meeste van deze patiënten kregen tegelijk corticosteroiden. Deze gevallen werden zelden gemeld met Nimbex en er kon geen oorzakelijk verband vastgesteld worden.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

#### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en  
Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
Postbus 97  
B-1000 Brussel Madou  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **Luxemburg**

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie  
et des Médicaments  
Villa Louvigny – Allée Marconi  
L-2120 Luxemburg  
Website:  
[http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-  
medicament/index.html](http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html)

## **4.9 Overdosering**

### Tekenen en symptomen

De belangrijkste tekenen die verwacht worden bij overdosering met Nimbex zijn langdurige spiervlamming met de gevolgen die daaruit voortvloeien.

### Behandeling

Het is essentieel de longventilatie en de arteriële oxygenatie te onderhouden tot het herstel van een adequate, spontane ademhaling. Een volledige sedatie is noodzakelijk aangezien de waakzaamheid door Nimbex niet wordt gewijzigd. Het herstel kan versneld worden door de toediening van cholinesteraseremmers van bij de eerste tekenen van spontaan herstel.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Cisatracurium is een neuromusculaire blokker, ATC-code : M03A C11.

#### Werkingsmechanisme

Cisatracurium is een niet-depolariserende verslapper van de gestreepte spieren met middellange werkingsduur en behoort tot de familie der benzylisoquinolines.

#### Farmacodynamische effecten

Klinische studies bij de mens hebben aangetoond dat Nimbex niet gepaard gaat met een dosisafhankelijke afgifte van histamine, zelfs niet bij dosissen gaande tot 8-maal de ED<sub>95</sub>.

Cisatracurium bindt zich aan de cholinerge receptoren van de motorische eindplaat en antagoniseert de werking van acetylcholine, waardoor een competitieve blokkering van de neuromusculaire transmissie ontstaat. Deze activiteit kan gemakkelijk geantagoniseerd worden door cholinesteraseremmers, zoals neostigmine of edrofonium.

De ED<sub>95</sub> van cisatracurium (vereiste dosis voor een onderdrukking met 95 % van de respons van de *musculus adductor pollicis* na eenmalige stimulatie van de *nervus ulnaris*) werd bij een anesthesie op basis van opiaten (thiopental/fentanyl/midazolam) op 0,05 mg/kg lichaamsgewicht geraamd.

Bij kinderen bedraagt de ED<sub>95</sub> van cisatracurium bij anesthesie op basis van halothaan 0,04 mg/kg.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Biotransformatie/Eliminatie

Cisatracurium wordt in het lichaam bij fysiologische pH en temperatuur afgebroken door de eliminatie van Hofmann (chemisch proces) met vorming van laudanosine en de metaboliet monoquaternair acrylaat. Monoquaternair acrylaat wordt door niet-specifieke plasma-esterasen gehydrolyseerd tot de metaboliet monoquaternaire alcohol. In tegenstelling tot de metabolieten die grotendeels door de nieren en de lever worden geëlimineerd, wordt cisatracurium voor het grootste gedeelte onafhankelijk van deze organen geëlimineerd.

De metabolieten hebben geen neuromusculaire blokkerende activiteit.

### Farmacokinetiek bij volwassenen

De niet-compartmentele farmacokinetiek van cisatracurium is dosisonafhankelijk in het onderzochte interval (0,1 tot 0,2 mg/kg, d.w.z. 2 tot 4 maal ED<sub>95</sub>).

Modelvorming van een populatiefarmacokinetiek bevestigt deze resultaten tot 0,4 mg/kg (8-maal ED<sub>95</sub>).

De farmacokinetische parameters na toediening van dosissen van 0,1 en 0,2 mg/kg Nimbex aan gezonde, geopereerde volwassen patiënten zijn samengevat in de volgende tabel:

Parameter	Spreiding van de gemiddelde waarden
Klaring	4,7 à 5,7 ml/min/kg
Distributievolume bij evenwichtstoestand	121 à 161 ml/kg
Eliminatiehalfwaardetijd	22 à 29 min

### Farmacokinetiek bij bejaarde patiënten

Er zijn geen klinisch significante verschillen tussen de farmacokinetiek van cisatracurium bij bejaarde en bij jong volwassen patiënten. Hun recuperatieprofiel is eveneens ongewijzigd.

### Farmacokinetiek bij patiënten met nier-/leverinsufficiëntie

Er zijn geen klinisch significante verschillen tussen de farmacokinetiek van cisatracurium bij patiënten met terminale nier- of leverinsufficiëntie en bij gezonde volwassenen. Hun recuperatieprofiel is eveneens ongewijzigd.

### Farmacokinetiek tijdens perfusie

De farmacokinetiek van cisatracurium na infusie van Nimbex is vergelijkbaar met deze na eenmalige bolusinjectie. Het recuperatieprofiel na infusie van Nimbex is onafhankelijk van de infusieduur en is vergelijkbaar met deze na eenmalige bolusinjectie.

### Farmacokinetiek bij patiënten opgenomen in de Eenheid Intensieve Zorgen (ICU)

De farmacokinetiek van cisatracurium bij patiënten met een langdurige infusie in de Eenheid Intensieve Zorgen is vergelijkbaar met deze bij gezonde, geopereerde volwassenen onder infuus of na een eenmalige bolusinjectie. Het recuperatieprofiel na infusie van Nimbex bij patiënten in de Eenheid Intensieve Zorgen is onafhankelijk van de infusieduur.

De concentratie van cisatracurium-metabolieten is hoger bij patiënten in ICU met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). Deze metabolieten hebben geen invloed op het neuromusculair blok.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### Acute toxiciteit

Er konden geen significante studies van de acute toxiciteit van cisatracurium uitgevoerd worden. Voor de symptomen van toxiciteit, zie rubriek 4.9.

### Subacute toxiciteit

Studies bij honden en apen met herhaalde toediening gedurende 3 weken toonden geen tekenen van specifieke toxiciteit van de molecuule.

### Mutageniciteit

In microbiologische *in vitro* tests met concentraties gaande tot 5.000 µg/plaat was cisatracurium niet mutageen.

Bij een cytogenetische *in vivo* studie bij ratten, met subcutane dosissen gaande tot 4 mg/kg, werden geen significante chromosomenafwijkingen waargenomen.

In een *in vitro* mutageniciteitstest op muizenlymfoomcellen bleek cisatracurium mutageen te zijn bij concentraties hoger dan of gelijk aan 40 µg/ml.

De klinische relevantie van één enkele, positieve, mutagene respons voor een product dat gericht en/of voor een korte periode wordt gebruikt, is betwistbaar.

### Carcinogeniciteit

Er werd geen enkele carcinogeniciteitstudie uitgevoerd.

### Reproductietoxiciteit

Er werd geen enkele fertiliteitstudie uitgevoerd. Reproductiestudies bij ratten toonden geen schadelijke effecten van cisatracurium op de ontwikkeling van de foetus.

### Lokale tolerantie

De resultaten van een intra-arteriële studie bij konijnen toonde dat Nimbex voor injectie goed verdragen werd. Er werden geen wijzigingen ten gevolge van het product vastgesteld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Oplossing van benzeensulfonzuur aan 32 % g/v, water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Het werd aangetoond dat de afbraak van cisatracuriumbesilaat sneller optreedt in de combinatie van een Hartmann-oplossing en een dextrose 5 % oplossing of in een Hartmann-oplossing alleen, dan in de infusieoplossingen die opgenomen zijn in rubriek 6.6.

Het is bijgevolg niet aanbevolen om deze 2 oplossingen te gebruiken als verdunningsmiddel voor de bereiding van de oplossing van Nimbex voor infusie.

Nimbex is uitsluitend stabiel in een zure oplossing en mag bijgevolg niet gemengd worden in dezelfde injectiespuit of mag niet gelijktijdig doorheen dezelfde injectienaald toegediend worden met alkalische oplossingen, bijvoorbeeld natriumthiopental. Nimbex is niet verenigbaar met ketorolac tromethamine, of propofol emulsie voor infusie.

### **6.3 Houdbaarheid**

Houdbaarheid vóór verdunning: 2 jaar.

De chemische en fysische stabiliteit 'in-use' werd aangetoond gedurende minstens 24 uren tussen 5°C en 25°C (zie rubriek 6.6).

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de bewaartijd en bewaaromstandigheden 'in-use' vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Dit mag normaal niet langer zijn dan 24 uren tussen 2°C en 8°C, behalve indien de reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde omstandigheden plaatsvond.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doos met 5 (glazen) ampullen van 2,5 ml.

Doos met 5 (glazen) ampullen van 5 ml.

Doos met 5 (glazen) ampullen van 10 ml.

Doos met 2 (glazen) ampullen van 25 ml.

Ampullen in neutraal, helder glas type I.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Dit product is bestemd voor eenmalig gebruik. Gebruik enkel heldere en klare, nagenoeg kleurloze of zeer lichtgele/geelgroene oplossingen. Het product moet visueel geïnspecteerd worden vóór gebruik; in geval van gewijzigd uitzicht of als de recipiënt beschadigd is, moet het product weggegooid worden.

De verdunde oplossing Nimbex is fysisch en chemisch stabiel gedurende minstens 24 uren aan 5°C en 25°C, aan concentraties tussen 0,1 en 2 mg/ml in de volgende infusievloeistoffen, ongeacht ze verpakt zijn in zakken in polyvinylchloride of polipropyleen:

- natriumchlorideoplossing (0,9 % g/v) voor infusie;
- glucoseoplossing (5 % g/v) voor infusie;
- natriumchlorideoplossing (0,18 % g/v) en (glucose 4 % g/v) voor infusie;
- natriumchlorideoplossing (0,45 % g/v) en (glucose 2,5 % g/v) voor infusie.

Omdat het product echter geen enkel antimicrobieel middel bevat moet elke verdunning uitgevoerd worden net vóór het gebruik of bewaard worden volgens de omstandigheden die beschreven staan in rubriek 6.3.

Er werd aangetoond dat Nimbex verenigbaar is met de volgende, vaak peri-operator gebruikt producten, als het gemengd wordt in omstandigheden als voor toediening in een intraveneuze infusie via een driewegkraan: alfentanilhydrochloride, droperidol, fentanylcitraat, midazolamhydrochloride en sufentanilcitraat.

Indien andere producten worden toegediend doorheen dezelfde injectiespuit of canule als Nimbex, is het aanbevolen om elke stof met een voldoende hoeveelheid compatibele infusievloeistof, bijvoorbeeld natriumchloride (0,9 % g/v), door te spoelen.

Als een kleine vene voor de injectie wordt gekozen, moet Nimbex zoals andere producten voor injectie, in de vene geïnjecteerd worden met een gepaste infusievloeistof, bijv. natriumchloride (0,9 % g/v).

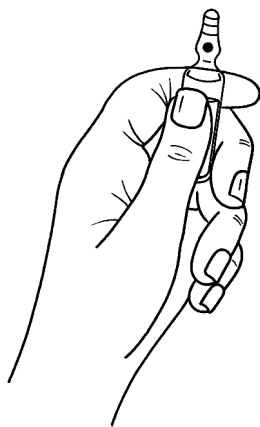
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **Gebruiksaanwijzing voor het openen van de ampullen**

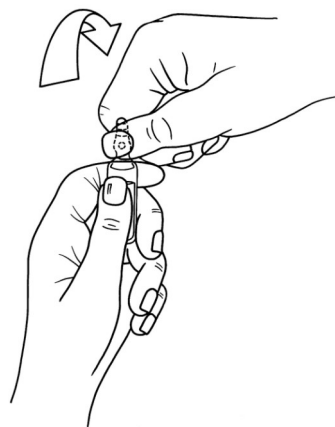
De ampullen zijn voorzien van een OPC (One Point Cut) openingssysteem en moeten geopend worden volgens de volgende instructies:

- Met één hand de onderkant van de ampul vastnemen, zoals aangegeven op Figuur 1.
- Het bovendeeil van de ampul met de andere hand vastnemen, de duim op de kleurige punt plaatsen en druk uitoefenen, zoals aangegeven op Figuur 2.

Figuur 1



Figuur 2



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

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

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

- |                                       |          |
|---------------------------------------|----------|
| - doos met 5 ampullen van 5 mg/2,5 ml | BE174641 |
| - doos met 5 ampullen van 10 mg/5 ml  | BE174727 |
| - doos met 5 ampullen van 20 mg/10 ml | BE174711 |
| - doos met 2 ampullen van 50 mg/25 ml | BE174702 |

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 18/04/1996  
Datum van laatste hernieuwing:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

07/2021

**DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST**

08/2021