

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cisatracurium Noridem 2 mg/ml oplossing voor injectie / infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Een ampul van 5 ml bevat 10 mg cisatracurium.

Een ampul van 10 ml bevat 20 mg cisatracurium.

Een ml bevat cisatracuriumbesilaat, wat overeenkomt met 2 mg cisatracurium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Kleurloos tot lichtgeel of groengeel gekleurde oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cisatracurium Noridem is een niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stof voor intraveneus gebruik met een middellange werkingsduur.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Cisatracurium Noridem mag niet met propofol injecteerbare emulsie of met alkalische oplossingen (bijv. thiopentalnatrium) in eenzelfde injectiespuit worden gemengd of door dezelfde naald worden toegediend (zie rubriek 6.2).

Cisatracurium Noridem bevat geen antimicrobieel conserveringsmiddelen en is bedoeld voor eenmalig gebruik.

Advies inzake monitoring

Net als bij andere neuromusculair blokkerende middelen wordt aanbevolen tijdens het gebruik van Cisatracurium Noridem de neuromusculaire functie te monitoren om de dosering per patiënt vast te stellen.

Gebruik als intraveneuze bolusinjectie

Dosering bij volwassenen

Endotracheale intubatie: de aanbevolen dosis voor intubatie bij volwassenen is 0,15 mg/kg (lichaamsgewicht) Cisatracurium Noridem. Na inductie van de anesthesie met propofol geeft deze dosis Cisatracurium Noridem 120 seconden na injectie goede tot uitstekende intubatiecondities.

Hogere doses verkorten het tijdstip waarop de neuromusculaire blokkade optreedt.

Tabel 1 bevat een overzicht van de gemiddelde farmacodynamische parameters na doses van 0,1 tot 0,4 mg/kg (lichaamsgewicht) Cisatracurium Noridem bij gezonde volwassenen die op opiaat gebaseerde anesthesie (thiopental/fentanyl/midazolam) of anesthesie met propofol hebben ondergaan.

Tabel 1: gemiddelde farmacodynamische parameters na verschillende doses cisatracurium

Initiële dosis Cisatracurium Noridem mg/kg (lichaams- gewicht)	Anesthesie op basis van	Tijd tot 90% T₁* suppressie (minuten)	Tijd tot maximale T₁* suppressie (minuten)	Tijd tot 25% spontaan T₁* herstel (minuten)
0,1	Opiaat	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opiaat	2,4	2,9	65
0,4	Opiaat	1,5	1,9	91

* T₁ = 'single twitch'-respons alsmede de eerste component van de 'train-of-four'-respons van de musculus adductor pollicis na supramaximale elektrische stimulatie van de nervus ulnaris.

Anesthesie met enfluraan of isofluraan kan de klinisch effectieve duur van de initiële dosis Cisatracurium Noridem met 15% verlengen.

Onderhoud: een neuromusculaire blokkade kan met een onderhoudsdosis Cisatracurium Noridem worden verlengd. Een dosis van 0,03 mg/kg (lichaamsgewicht) verlengt de klinisch effectieve neuromusculaire blokkade tijdens anesthesie met opiaten of propofol met ongeveer 20 minuten.

Toediening van aanvullende onderhoudsdoses resulteert niet in een progressieve verlenging van het effect.

Spontaan herstel: wanneer spontaan herstel van de neuromusculaire blokkade is ingetreden, is de snelheid van het herstel onafhankelijk van de toegediende dosis Cisatracurium Noridem. Tijdens anesthesie met opiaten of propofol bedraagt de mediane hersteltijd van 25 tot 75% en van 5 tot 95% respectievelijk ongeveer 13 en 30 minuten.

Opheffing: de door Cisatracurium Noridem veroorzaakte neuromusculaire blokkade kan eenvoudig met standaarddoses cholinesteraseremmers worden opgeheven. De gemiddelde hersteltijd van 25 tot 75% en volledig klinisch herstel (T₄:T₁ ratio $\geq$ 0,7) is respectievelijk ongeveer 4 en 9 minuten na toediening van de cholinesteraseremmer, bij een gemiddeld herstel van 10% van T₁.

Dosering bij pediatrische patiënten

Endotracheale intubatie (pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 maand tot 12 jaar): net zoals bij volwassenen bedraagt de aanbevolen dosis Cisatracurium Noridem bij intubatie 0,15 mg/kg (lichaamsgewicht), snel toegediend in 5 tot 10 seconden. Deze dosis geeft 120 seconden na injectie

goede tot uitstekende intubatiecondities. De farmacodynamische gegevens voor deze dosis worden in tabellen 2, 3 en 4 weergegeven.

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

Bij kinderen van 1 maand tot 12 jaar heeft Cisatracurium Noridem een kortere klinisch effectieve werkingsduur en een sneller spontaan intredend herstel dan bij volwassenen onder gelijke anesthesische condities. Kleine verschillen in het farmacodynamische profiel zijn waargenomen tussen de leeftijdsgroepen van 1 tot 11 maanden en van 1 tot 12 jaar. Deze verschillen worden in tabellen 2 en 3 weergegeven.

Tabel 2: Pediatriche patiënten in de leeftijd van 1 tot 11 maanden

Dosis Cisatracurium Noridem mg/kg (lichaams- gewicht)	Anesthesie op basis van	Tijd tot 90% suppressie (minuten)	Tijd tot maximale suppressie (minuten)	Tijd tot 25% spontaan T₁* herstel (minuten)
0,15	Halothaan	1,4	2,0	52
0,15	Opiaat	1,4	1,9	47

Tabel 3: Pediatriche patiënten in de leeftijd van 1 tot 12 jaar

Dosis Cisatracurium Noridem mg/kg (lichaams- gewicht)	Anesthesie op basis van	Tijd tot 90% suppressie (minuten)	Tijd tot maximale suppressie (minuten)	Tijd tot 25% spontaan T₁* herstel (minuten)
0,15	Halothaan	2,3	3,0	43
0,15	Opiaat	2,6	3,6	38

Wanneer Cisatracurium Noridem niet nodig is voor intubatie, kan een dosis van minder dan 0,15 mg/kg worden gebruikt. In tabel 4 staan de farmacodynamische parameters weergegeven voor doses van 0,08 en 0,1 mg/kg voor pediatriche patiënten in de leeftijd van 2 tot 12 jaar.

Tabel 4: Pediatriche patiënten in de leeftijd van 2 tot 12 jaar

Dosis Cisatracurium Noridem mg/kg (lichaams- gewicht)	Anesthesie op basis van	Tijd tot 90% suppressie (minuten)	Tijd tot maximale suppressie (minuten)	Tijd tot 25% spontaan T₁* herstel (minuten)
0,08	Halothaan	1,7	2,5	31
0,1	Opiaat	1,7	2,8	28

Toediening van Cisatracurium Noridem na suxamethonium is niet bestudeerd bij kinderen (zie rubriek 4.5).

Te verwachten is dat halothaan het klinische effect van een dosis Cisatracurium Noridem tot 20% verlengt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Cisatracurium Noridem bij kinderen

gedurende anesthesie met andere gehalogeneerde fluorkoolstofanesthetica, maar te verwachten is dat ook deze middelen de duur van het klinisch effect van een dosis Cisatracurium Noridem verlengen.

Onderhoud (pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 12 jaar): een neuromusculaire blokkade kan met een onderhoudsdosis Cisatracurium Noridem worden verlengd. Een dosis van 0,02 mg/kg (lichaamsgewicht) verlengt bij kinderen van 2 tot 12 jaar de klinisch effectieve neuromusculaire blokkade gedurende anesthesie met halothaan met ongeveer 9 minuten. Toediening van aanvullende onderhoudsdoses resulteert niet in een progressieve verlenging van het effect.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een onderhoudsdosis aan te bevelen voor pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar. Zeer beperkte gegevens afkomstig van klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar suggereren echter dat een onderhoudsdosis van 0,03 mg/kg de klinisch effectieve neuromusculaire blokkade gedurende anesthesie met opioïden tot 25 minuten kan verlengen.

Spontaan herstel: wanneer herstel van de neuromusculaire blokkade is ingetreden, is de snelheid van het herstel onafhankelijk van de toegediende dosis Cisatracurium Noridem. Tijdens anesthesie met opiaten of halothaan bedraagt de mediane hersteltijd van 25 tot 75% en van 5 tot 95% respectievelijk ongeveer 11 en 28 minuten.

Opheffing: De door Cisatracurium Noridem veroorzaakte neuromusculaire blokkade kan eenvoudig met standaarddoses cholinesteraseremmers worden opgeheven. De gemiddelde hersteltijd van 25 tot 75% en volledig klinisch herstel ($T_4:T_1$ ratio $\geq 0,7$) is respectievelijk ongeveer 2 en 5 minuten na toediening van de cholinesteraseremmer, bij een gemiddeld herstel van 13% van T_1 .

Toediening als intraveneus infuus

Dosering voor volwassenen en kinderen van 2 tot 12 jaar

Cisatracurium Noridem kan worden toegepast als continu infuus om de neuromusculaire blokkade te onderhouden. Na de eerste tekenen van spontaan herstel wordt een initiële infuussnelheid van 3 µg/kg (lichaamsgewicht)/min (0,18 mg/kg/uur) aanbevolen om 89 tot 99% van T_1 suppressie te houden. Na een initiële periode van stabilisatie van de neuromusculaire blokkade zou bij de meeste patiënten een infusiesnelheid van 1 tot 2 µg/kg (lichaamsgewicht)/min (0,06 tot 0,12 mg/kg/uur) moeten volstaan om de blokkade in dit bereik te handhaven.

Wanneer Cisatracurium Noridem samen met anesthesie op basis van isofluraan of enfluraan wordt toegediend, kan het noodzakelijk zijn om de infusiesnelheid met maximaal 40% te verlagen (zie rubriek 4.5).

De infusiesnelheid is afhankelijk van de concentratie cisatracurium in de infusievloeistof, de gewenste diepte van de neuromusculaire blokkade en het gewicht van de patiënt. Tabel 5 geeft richtlijnen voor de infusie van onverdund Cisatracurium Noridem.

Tabel 5: infusiesnelheid van Cisatracurium Noridem 2 mg/ml injectie

Patiënt (lichaamsgewicht) (kg)	Dosis (µg/kg/min)				Infusiesnelheid
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/uur
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/uur
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/uur

Een constante snelheid van de continue infusie met Cisatracurium Noridem gaat niet gepaard met een progressieve toename of afname van het neuromusculair blokkerende effect.

Na afloop van de infusie met Cisatracurium Noridem treedt spontaan herstel van de neuromusculaire blokkade in met een snelheid die vergelijkbaar is met het spontane herstel na toediening van een enkelvoudige bolusinjectie.

Dosering voor neonaten (jonger dan 1 maand)

Het gebruik van Cisatracurium Noridem bij neonaten wordt niet aanbevolen aangezien er geen onderzoek is gedaan bij deze patiëntenpopulatie.

Dosering voor ouderen

Voor ouderen is geen aanpassing van de dosering nodig. Het farmacodynamisch profiel van Cisatracurium Noridem bij ouderen is gelijk aan dat van jonge volwassenen, maar net als bij andere neuromusculair blokkerende middelen kan het effect mogelijk iets langzamer intreden.

Dosering voor patiënten met nierinsufficiëntie

Voor patiënten met nierfalen is geen aanpassing van de dosering nodig.

Bij deze patiënten werd een farmacodynamisch profiel waargenomen dat vergelijkbaar is met dat bij patiënten met een normale nierfunctie, maar het effect kan iets langzamer intreden.

Dosering voor patiënten met leverinsufficiëntie

Voor patiënten met een terminale leverziekte is geen aanpassing van de dosering nodig. Bij deze patiënten werd een farmacodynamisch profiel waargenomen dat vergelijkbaar is met dat bij patiënten met een normale leverfunctie, maar het effect kan iets langzamer intreden.

Dosering voor patiënten met een cardiovasculaire aandoening

Wanneer Cisatracurium Noridem wordt toegediend als een snelle bolusinjectie (in 5 tot 10 seconden) aan volwassen patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening (New York Heart Association, klasse I-III) die een coronaire bypassoperatie ondergaan, gaat dit, bij alle onderzochte doseringen (tot en met 0,4 mg/kg (8x ED₉₅)), niet gepaard met klinisch significante cardiovasculaire effecten. De gegevens betreffende concentraties hoger dan 0,3 mg/kg in deze patiëntenpopulatie zijn echter beperkt.

Er is geen onderzoek verricht naar Cisatracurium Noridem bij kinderen die een hartoperatie ondergaan.

Dosering patiënten op de intensivereafdeling (IC-patiënten)

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

Voor volwassen IC-patiënten is een initiële infusiesnelheid van 3 µg/kg (lichaamsgewicht)/min (0,18 mg/kg/u) Cisatracurium Noridem aanbevolen. De vereiste dosis kan sterk verschillen tussen patiënten en kan in de loop van tijd toe- of afnemen. In klinisch onderzoek werd een gemiddelde infusiesnelheid van 3 µg/kg/min gebruikt [bereik van 0,5 tot 10,2 µg/kg (lichaamsgewicht)/min (0,03 tot 0,6 mg/kg/u)].

Bij patiënten op de IC-afdeling bedroeg de mediane tijd tot volledig spontaan herstel na langdurige (tot 6 dagen) infusie met cisatracurium ongeveer 50 minuten.

Het herstel na infusie van Cisatracurium Noridem bij IC-patiënten is onafhankelijk van de duur van de infusie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Cisatracurium Noridem is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor cisatracurium, atracurium of benzeensulfonzuur.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Productspecifieke informatie

Cisatracurium verlamt zowel de ademhalingsspieren als andere skeletspieren, maar heeft geen bekend effect op het bewustzijn of de pijndrempel. Cisatracurium Noridem mag alleen toegediend worden door of onder de supervisie van een anesthesist of andere arts die bekend is met het gebruik en de werking van neuromusculair blokkerende stoffen. Er dienen faciliteiten aanwezig te zijn voor endotracheale intubatie, het onderhouden van kunstmatige beatming en adequate arteriële zuurstoftoediening.

Omdat er een grote kruisgevoeligheid (meer dan 50%) tussen neuromusculair blokkerende stoffen is gemeld, is voorzichtigheid geboden bij toediening van cisatracurium aan patiënten die in het verleden overgevoelig bleken te zijn voor andere neuromusculair blokkerende stoffen (zie rubriek 4.3).

Cisatracurium heeft geen significante vagus- of ganglionblokkerende eigenschappen. Hierdoor heeft Cisatracurium Noridem geen klinisch significant effect op de hartfrequentie en zal het de bradycardie die ontstaat als gevolg van veel anesthetica of door vagale stimulatie tijdens een operatieve ingreep, niet tegengaan.

Patiënten met myasthenia gravis en andere vormen van neuromusculaire aandoeningen vertonen een sterk toegenomen gevoeligheid voor niet-depolariserende blokkerende middelen. Bij deze patiënten wordt een aanvangsdosis van niet meer dan 0,02 mg/kg Cisatracurium Noridem aanbevolen. Ernstige verstoringen van het zuur-base-evenwicht of de elektrolytenbalans kunnen de gevoeligheid van patiënten voor neuromusculair blokkerende middelen zowel verhogen als verlagen.

Er is geen informatie over het gebruik van Cisatracurium Noridem bij neonaten jonger dan 1 maand, omdat bij deze patiëntenpopulatie geen onderzoek is verricht.

Er is geen onderzoek verricht naar cisatracurium bij patiënten met een voorgeschiedenis van maligne hyperthermie. Onderzoek bij varkens gevoelig voor maligne hyperthermie heeft aangetoond dat cisatracurium geen aanleiding geeft tot dit syndroom.

Er is geen onderzoek verricht naar cisatracurium bij patiënten die een operatieve ingreep ondergaan met geïnduceerde hypothermie (25 tot 28 °C). Net als bij andere neuromusculair blokkerende middelen is te verwachten dat de infusiesnelheid die vereist is om voldoende ontspanning voor een operatieve ingreep te handhaven, onder deze omstandigheden significant lager is.

Er is geen onderzoek verricht naar cisatracurium bij patiënten met brandwonden. Echter, net als bij andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen, moet men wanneer Cisatracurium Noridem bij deze patiënten wordt toegediend, rekening houden met de mogelijkheid dat de dosis verhoogd moet worden en dat de werkingsduur korter kan zijn.

Cisatracurium Noridem is hypotoon en mag niet aan een infuuslijn voor bloedtransfusie worden toegevoegd.

IC-patiënten:

Bij toediening van hoge doseringen aan laboratoriumdieren veroorzaakte laudanosine, een metabooliet van cisatracurium en atracurium, voorbijgaande hypotensie en bij sommige diersoorten hersenstimulerende effecten. Bij de meest gevoelige diersoorten traden deze effecten op bij laudanosine-plasmaconcentraties die vergelijkbaar zijn met de concentraties die bij IC-patiënten na langdurige infusie met atracurium werden waargenomen.

Net zoals de vereiste infusiesnelheid bij cisatracurium lager is, bedragen de laudanosine-plasmaconcentraties slechts ongeveer een derde van die na infusie met atracurium.

Insulten zijn zelden gemeld bij IC-patiënten die atracurium en andere middelen kregen toegediend. Deze patiënten hadden doorgaans een of meer medische aandoeningen waardoor ze vatbaarder waren voor insulten (bijvoorbeeld hoofdtrauma, hypotoxische encefalopathie, hersenoedeem, virale encefalitis, uremie). Er is geen oorzakelijk verband aangetoond met laudanosine.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van veel geneesmiddelen is vastgesteld dat zij de mate en/of duur van de werking van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen kunnen beïnvloeden, waaronder de volgende middelen:

Versterkt effect:

Door anesthetica zoals enfluraan, isofluraan, halothaan (zie rubriek 4.2) en ketamine, door andere nietdepolariserende neuromusculair blokkerende middelen, door andere geneesmiddelen zoals antibiotica (waaronder aminoglycosiden, polymyxinen, spectinomycine, tetracyclines, lincomycine en clindamycine), door antiaritmica (waaronder propranolol, calciumkanaalblokkers, lidocaïne, procaïnamide en kinidine), door diuretica (waaronder furosemide en mogelijk thiaziden, mannitol en acetazolamide), door magnesium- en lithiumzouten en door ganglionblokkers (trimetafan, hexamethonium).

In zeldzame gevallen kunnen bepaalde geneesmiddelen latent aanwezige myasthenia gravis verergeren of onthullen of een myasthenisch syndroom induceren. Dit zou kunnen resulteren in een verhoogde gevoeligheid voor niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen. Dergelijke middelen zijn onder meer verschillende antibiotica, bètablokkers (propranolol, oxprenolol), antiaritmica (procaïnamide, kinidine), antireumatica (chloroquine, D-penicillamine), trimetafan, chlorpromazine, steroïden, fenytoïne en lithium.

Toediening van suxamethonium, om de neuromusculair blokkerende werking van niet-depolariserende middelen te verlengen, kan leiden tot een langdurige en complexe blokkade die moeilijk op te heffen is met cholinesteraseremmers.

Verminderd effect:

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

Behandeling met anticholinesterases, die vaak worden gebruikt bij de ziekte van Alzheimer zoals donepezil, kan de duur en de sterkte van de neuromusculaire blokkade door cisatracurium verminderen.

Geen effect:

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Cisatracurium Noridem bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft ontoereikende gegevens opgeleverd wat betreft de effecten op zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling en de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Cisatracurium Noridem mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of cisatracurium of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden.

Risico voor baby's die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten. Gezien de korte halfwaardetijd, wordt echter geen invloed op baby's die borstvoeding krijgen verwacht indien de moeder de borstvoeding hervat nadat de effecten van de stof zijn uitgewerkt. Uit voorzorg dient de borstvoeding te worden stopgezet tijdens de behandeling en wordt de moeder aangeraden zich van de volgende borstvoeding te onthouden gedurende vijf eliminatiehalfwaardetijden van cisatracurium, d.w.z. gedurende ongeveer 3 uur na de laatste dosis of het einde van de infusie van cisatracurium.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende conventie is toegepast voor de frequentieclassificatie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Gegevens uit klinische onderzoeken

<u>Hartaandoeningen</u>		
	Vaak	Bradycardie
<u>Bloedvataandoeningen</u>		
	Vaak	Hypotensie
	Soms	Rood worden van de huid
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>		
	Soms	Bronchospasme
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>		
	Soms	Huiduitslag
<i>Postmarketinggegevens</i>		
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>		
	Zeer zelden	Anafylactische reactie, anafylactische shock
Anafylactische reacties in variërende mate van ernst, inclusief anafylactische shock, zijn waargenomen na toediening van neuromusculair blokkerende middelen. Zeer zelden zijn ernstige anafylactische reacties gemeld bij patiënten die cisatracurium samen met één of meer anesthetica kregen toegediend.		
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>		

	Zeer zelden	Myopathie, spierzwakte
Er zijn enkele meldingen van spierzwakte en/of myopathie na aanhoudend gebruik van spierrelaxantia bij ernstig zieke IC-patiënten. De meeste patiënten kregen gelijktijdig corticosteroïden toegediend. Deze gevallen zijn zelden in associatie met cisatracurium gerapporteerd en een oorzakelijk verband is niet vastgesteld.		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen en verschijnselen

Langdurige verlamming van de spieren en de daarmee samenhangende gevolgen worden beschouwd als de belangrijkste tekenen van overdosering met Cisatracurium Noridem.

Behandeling

Het is van essentieel belang om de longventilatie en de arteriële zuurstofsaturatie te handhaven totdat de spontane ademhaling voldoende is hersteld. Volledige verdoving is noodzakelijk, aangezien het bewustzijn niet wordt verminderd door Cisatracurium Noridem. Zodra er tekenen van spontaan herstel optreden, kan dit versneld worden door toediening van cholinesteraseremmers.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Cisatracurium is een neuromusculair blokkerend middel, ATC-code: M03AC11.

Werkingsmechanisme

Cisatracurium is een niet-depolariserende benzyloisocholinium spierrelaxans met een middellange werkingsduur.

Farmacodynamische effecten

Klinisch onderzoek bij de mens heeft aangetoond dat dit geneesmiddel niet geassocieerd is met dosisafhankelijke histamine-afgifte, zelfs bij doseringen tot en met 8 x ED₉₅.

Cisatracurium bindt aan de cholinerge receptoren op de motorische eindplaat en antagoneert aldus de werking van acetylcholine, wat resulteert in een competitieve blokkade van de neuromusculaire prikkeloverdracht. Deze werking wordt eenvoudig opgeheven door cholinesteraseremmers, zoals neostigmine en edrofonium.

De ED₉₅ (de dosis vereist voor 95% onderdrukking van de 'twitch'-respons van de musculus adductor pollicis na stimulatie van de nervus ulnaris) van cisatracurium wordt geschat op 0,05 mg/kg lichaamsgewicht tijdens anesthesie met opiaten (thiopental/fentanyl/midazolam).

De ED₉₅ van cisatracurium bij kinderen tijdens anesthesie met halothaan is 0,04 mg/kg.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Biotransformatie/eliminatie

Cisatracurium wordt in het lichaam bij fysiologische pH en temperatuur afgebroken volgens Hofmann-eliminatie (een chemisch proces) waarbij de metabolieten laudanosine en een monoquaternair acrylaat

worden gevormd. Het monoquaternair acrylaat wordt gehydrolyseerd door niet-specifieke plasma-esterasen tot de metaboliet monoquaternair alcohol. De eliminatie van cisatracurium is voornamelijk orgaan-onafhankelijk, maar de lever en de nieren zijn de primaire eliminatieroutes voor de klaring van de metabolieten.

Deze metabolieten bezitten geen neuromusculair blokkerende eigenschappen.

Farmacokinetiek bij volwassen patiënten

De niet-compartmentale farmacokinetiek van cisatracurium is onafhankelijk van de onderzochte doseringen (0,1 tot 0,2 mg/kg, dit is 2 tot 4 x ED₉₅).

Farmacokinetische modellen van de populatie bevestigen dit en breiden deze bevindingen uit tot 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). De farmacokinetische parameters na toediening van 0,1 en 0,2 mg/kg cisatracurium bij gezonde volwassenen die een operatie hebben ondergaan, zijn in onderstaande tabel weergegeven.

Parameter	Gemiddelde waarden
Klaring	4,7 tot 5,7 ml/min/kg
Verdelingsvolume bij steady state	121 tot 161 ml/kg
Eliminatiehalfwaardetijd	22 tot 29 min

Farmacokinetiek bij ouderen

Er zijn geen klinisch belangrijke verschillen aangetoond in de farmacokinetiek van cisatracurium tussen ouderen en jonge volwassenen. Het herstelprofiel is eveneens onveranderd.

Farmacokinetiek bij patiënten met nier-/leverinsufficiëntie

Er zijn geen klinisch belangrijke verschillen aangetoond in de farmacokinetiek van cisatracurium tussen patiënten met terminaal nierfalen of terminaal leverfalen en gezonde volwassenen. Het herstelprofiel is eveneens onveranderd.

Farmacokinetiek tijdens infusies

De farmacokinetiek van cisatracurium na infusie is vergelijkbaar met die na een enkelvoudige bolusinjectie. Het herstel na infusie van cisatracurium is onafhankelijk van de duur van de infusie en is gelijk aan het herstel na een bolusinjectie.

Farmacokinetiek bij IC-patiënten

De farmacokinetiek van cisatracurium bij IC-patiënten die langdurig een infusie krijgen toegediend, is vergelijkbaar met de farmacokinetiek bij gezonde volwassen patiënten die tijdens een operatieve ingreep infusies of een enkelvoudige bolusinjectie kregen toegediend. Het herstelprofiel na infusie van cisatracurium bij IC-patiënten is onafhankelijk van de duur van de infusie.

De metabolietenconcentratie is hoger bij patiënten op de IC-afdeling met een abnormale nier- en/of leverfunctie (zie rubriek 4.4). Deze metabolieten hebben geen effect op de neuromusculaire blokkade.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Zinvolle acute toxiciteitsonderzoeken met cisatracurium zijn niet uitgevoerd. Voor symptomen van toxiciteit, zie rubriek 4.9.

Subacute toxiciteit

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

Mutageniciteit

In een *in-vitro* microbiel onderzoek vertoont cisatracurium geen mutagene effecten tot concentraties van 5.000 µg per voedingsbodem.

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

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

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

Carcinogeniciteit

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd.

Reproductietoxicologie

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd. Reproductietoxiciteitsonderzoeken bij ratten hebben geen negatieve effecten van cisatracurium op de foetale ontwikkeling laten zien.

Lokale tolerantie

Onderzoeken bij konijnen tonen aan dat cisatracurium na intra-arteriële toediening goed wordt verdragen en er werden geen geneesmiddel-gerelateerde effecten waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Oplossing van benzeensulfonzuur 32% w/v (om de pH te corrigeren)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Aangezien Cisatracurium Noridem alleen stabiel is in zure oplossingen, mag het niet met alkalische oplossingen (bijv. thiopentalnatrium) in eenzelfde injectiespuit worden gemengd of hiermee gelijktijdig door dezelfde naald worden toegediend. Cisatracurium Noridem is niet verenigbaar met ketorolac trometamol of propofol injecteerbare emulsie.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid voor verdunning: 2 jaar.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende minstens 24 uur bij 5°C en 25°C (zie rubriek 6.6).

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Wanneer het niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik en dienen deze normaliter niet langer te zijn dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml in een type 1 ampul van helder, neutraal glas: doos van 5 ampullen

10 ml in een type 1 ampul van helder, neutraal glas: doos van 1 ampul

5 ml in een type 1 ampul van helder, neutraal glas: doos van 5 ampullen

5 ml in een type 1 ampul van helder, neutraal glas: doos van 1 ampul

2,5 ml in een type 1 ampul van helder, neutraal glas: doos van 5 ampullen

2,5 ml in een type 1 ampul van helder, neutraal glas: doos van 1 ampul

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Een verdunde Cisatracurium Noridem oplossing in concentraties tussen 0,1 en 1 mg/ml is fysisch en chemisch tenminste 24 uur stabiel bij een temperatuur van 5 °C en 25 °C in de volgende oplossingen voor infusie in polypropyleen infusiezakken:

Natriumchlorideoplossing (0,9% w/v) intraveneuze infusie

Glucose (5% w/v) intraveneuze infusie

Natriumchloride (0,18% w/v) en glucose (4% w/v) intraveneuze infusie

Natriumchloride (0,45% w/v) en glucose (2,5% w/v) intraveneuze infusie

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

Cisatracurium Noridem is verenigbaar met de volgende algemeen gebruikte peri-operatieve geneesmiddelen, indien gemengd onder omstandigheden die vergelijkbaar zijn met toediening via een lopend intraveneus infuus door een injectiepoort met een Y-connectie: fentanylcitraat en midazolamhydrochloride. Wanneer andere middelen via dezelfde verblijfsnaald of canule als Cisatracurium Noridem worden toegediend, is het aanbevolen om ieder geneesmiddel afzonderlijk door

te spoelen met een voldoende hoeveelheid van een geschikte intraveneuze vloeistof, bijv. met 9 mg/ml natriumchlorideoplossing (0,9% w/v).

Na injectie in een kleine vene moet Cisatracurium Noridem worden doorgespoeld met een geschikte intraveneuze vloeistof, bijv. met natriumchlorideoplossing (0,9% w/v), net als bij andere geneesmiddelen die intraveneus worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Instructies voor het openen van de ampul

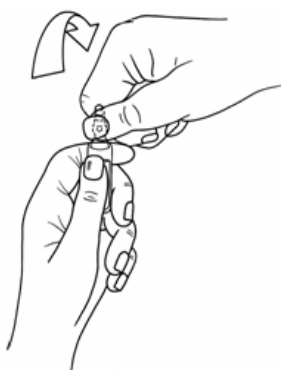
Ampullen zijn voorzien van een OPC-opening (one point-cut) en dienen te worden geopend via de onderstaande instructies:

- Houd de ampul aan de onderkant in de hand vast zoals aangegeven in afbeelding 1:
- Plaats de andere hand aan de bovenkant van de ampul met de duim op de gekleurde stip en duw zoals aangegeven in afbeelding 2:



Afbeelding 1

Afbeelding 2



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

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Cyprus

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

RVG 134907

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 november 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST