

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nimbex 2 mg/ml oplossing voor injectie/infusie  
Nimbex 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Cisatracurium 2 mg als cisatracuriumbesilaat 2,68 mg per 1 ml.

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 ampul van 25 ml bevat 50 mg cisatracurium.

Cisatracurium 5 mg als cisatracuriumbesilaat 6,70 mg per 1 ml.  
Een flacon van 30 ml bevat 150 mg cisatracurium.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie/infusie.

Kleurloos tot lichtgeel of groengeel gekleurde oplossing. Vrijwel vrij van zichtbare deeltjes.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

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

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Nimbex is geïndiceerd voor gebruik tijdens operaties en andere medische ingrepen bij volwassenen en kinderen van 1 maand en ouder. Nimbex is ook geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen in de Intensive Care Unit (ICU). Het wordt toegepast als onderdeel van de algehele anesthesie, of tijdens sedatie in de Intensive Care Unit, om de skeletspieren te doen verslappen, endotracheale intubatie te vergemakkelijken en gecontroleerde beademing mogelijk te maken.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Nimbex dient alleen toegediend te worden door of onder de supervisie van anesthesisten of andere artsen die bekend zijn met het gebruik en de werking van neuromusculaire blokkerende stoffen. Er dienen faciliteiten aanwezig te zijn voor endotracheale intubatie, de handhaving van kunstmatige beademing en adequate arteriële zuurstoftoediening.

Let op: Nimbex 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).

De oplossing bevat geen conserveringsmiddelen en is bedoeld voor eenmalig gebruik.

## Monitoring advies

Net als bij andere neuromusculair blokkerende middelen wordt aanbevolen tijdens het gebruik van Nimbex 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). Na inductie van de anesthesie met propofol geeft deze dosis Nimbex 120 seconden na injectie goede tot uitstekende intubatiecondities.

Hogere doses verkorten het tijdstip waarop het neuromusculaire blok optreedt.

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

Tabel 1: gemiddelde farmacodynamische parameters na verschillende cisatracurium doses

<b>Initiële dosis Nimbex</b>  <b>mg/kg (lichaamsgewicht)</b>	<b>Anesthesie op basis van</b>	<b>Tijd tot 90% T<sub>1</sub>* suppressie</b>  <b>(minuten)</b>	<b>Tijd tot maximale T<sub>1</sub>* suppressie</b>  <b>(minuten)</b>	<b>Tijd tot 25% spontaan T<sub>1</sub>* herstel</b>  <b>(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

\* T<sub>1</sub> = “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 Nimbex met 15% verlengen.

#### *Onderhoud*

Een neuromusculair blok kan verlengd worden met een onderhoudsdosis van Nimbex.

Een dosis van 0,03 mg/kg (lichaamsgewicht) verlengt de klinisch effectieve neuromusculaire blokkade gedurende 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 het neuromusculaire blok is ingetreden, is de snelheid van het herstel onafhankelijk van de toegediende dosis Nimbex. 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.

#### *Antagoneren van de neuromusculaire blokkade*

Het door Nimbex veroorzaakte neuromusculaire blok kan eenvoudig worden opgeheven met standaarddoses cholinesteraseremmers. De gemiddelde hersteltijd van 25 tot 75% en volledig klinisch

herstel ( $T_4:T_1$  ratio  $\geq 0,7$ ) is respectievelijk ongeveer 4 en 9 minuten na toediening van de cholinesteraseremmer, bij een gemiddeld herstel van 10% van  $T_1$ .

### Dosering bij kinderen

*Endotracheale intubatie (kinderen van 1 maand tot 12 jaar):* net zoals bij volwassenen is de aanbevolen intubatiedosis van Nimbex 0,15 mg/kg (lichaamsgewicht) snel toegediend, binnen 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.

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

Bij kinderen van 1 maand tot 12 jaar heeft Nimbex 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 staan in tabellen 2 en 3 weergegeven.

Tabel 2: kinderen van 1 tot 11 maanden

<b>Dosis Nimbex mg/kg (lichaamsgewicht)</b>	<b>Anesthesie op basis van</b>	<b>Tijd tot 90% suppressie (minuten)</b>	<b>Tijd tot maximale suppressie (minuten)</b>	<b>Tijd tot 25% spontaan <math>T_1^*</math> herstel (minuten)</b>
0,15	halothaan	1,4	2,0	52
0,15	opiaat	1,4	1,9	47

Tabel 3: kinderen van 1 tot 12 jaar

<b>Dosis Nimbex mg/kg (lichaamsgewicht)</b>	<b>Anesthesie op basis van</b>	<b>Tijd tot 90% suppressie (minuten)</b>	<b>Tijd tot maximale suppressie (minuten)</b>	<b>Tijd tot 25% spontaan <math>T_1^*</math> herstel (minuten)</b>
0,15	halothaan	2,3	3,0	43
0,15	opiaat	2,6	3,6	38

Wanneer Nimbex niet toegepast wordt voor intubatie kan een dosis van minder dan 0,15 mg/kg worden gebruikt. Farmacodynamische gegevens voor doses van 0,08 en 0,1 mg/kg voor kinderen van 2 tot 12 jaar staan in tabel 4 vermeld.

Tabel 4: kinderen van 2 tot 12 jaar

Dosis Nimbex mg/kg (lichaamsgewicht)	Anesthesie op basis van	Tijd tot 90% suppressie (minuten)	Tijd tot maximale suppressie (minuten)	Tijd tot 25% spontaan T <sub>1</sub> * herstel (minuten)
0,08	halothaan	1,7	2,5	31
0,1	opiaat	1,7	2,8	28

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

Het kan worden verwacht dat halothaan het klinische effect van een dosis Nimbex tot 20% verlengt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Nimbex bij kinderen gedurende anesthesie met andere gehalogeneerde fluorkoolstofanesthetica, maar het kan worden verwacht dat ook deze middelen de duur van het klinisch effect van een dosis Nimbex verlengen.

#### *Onderhoud (kinderen van 2 tot 12 jaar)*

Een neuromusculair blok kan verlengd worden met een onderhoudsdosis van Nimbex. 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 om een specifieke aanbeveling te kunnen doen voor een onderhoudsdosering bij kinderen jonger dan 2 jaar. Beperkte gegevens uit klinische studies bij kinderen jonger dan 2 jaar suggereren echter dat een onderhoudsdosering van 0,03 mg/kg onder opiaatanesthesie een klinisch effectieve verlenging tot 25 minuten van het neuromusculair blok geeft.

#### *Spontaan herstel*

Zodra het herstel van het neuromusculaire blok zich heeft ingezet, is de hersteltijd onafhankelijk van de toegediende dosis Nimbex. Gedurende anesthesie met opiaten of halothaan bedragen de mediane hersteltijden van 25 tot 75% en van 5 tot 95% respectievelijk ongeveer 11 en 28 minuten.

#### *Antagoneren van de neuromusculaire blokkade*

Het door Nimbex veroorzaakte neuromusculaire blok kan eenvoudig worden opgeheven met standaarddoses cholinesteraseremmers. De gemiddelde hersteltijden van 25 tot 75% en volledig klinisch herstel (T<sub>4</sub>:T<sub>1</sub> ratio  $\geq$  0,7) zijn respectievelijk ongeveer 2 en 5 minuten na toediening van de cholinesteraseremmer, bij een gemiddeld herstel van T<sub>1</sub> van 13%.

#### Toediening als intraveneus infuus

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

Nimbex kan worden toegepast als continu infuus om de neuromusculaire blokkade te onderhouden. Na de eerste tekenen van herstel wordt een initiële infuussnelheid van 3 µg/kg (lichaamsgewicht)/min (0,18 mg/kg/uur) aanbevolen om 89 tot 99% van T<sub>1</sub> suppressie te houden. Na een initiële periode van stabilisatie van het neuromusculaire blok is bij de meeste patiënten een infusiesnelheid van 1 tot 2 µg/kg (lichaamsgewicht)/min (0,06 tot 0,12 mg/kg/uur) voldoende om het blok te handhaven.

Gedurende anesthesie met isofluraan of enfluraan kan het nodig zijn de infusiesnelheid van Nimbex te reduceren met maximaal 40% (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 ten aanzien van de benodigde hoeveelheid onverdunde Nimbex.

Tabel 5: Infusiesnelheid uitgaande van Nimbex, injectievloeistof 2 mg/ml

Lichaamsgewicht patiënt (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 infusie van Nimbex met een constante snelheid gaat niet gepaard met een progressieve toename of afname van de neuromusculaire blokkade.

Na beëindiging van de infusie met Nimbex zal het spontane herstel van de neuromusculaire blokkade intreden met een snelheid die vergelijkbaar is met het spontane herstel na toediening van een enkelvoudige bolusinjectie.

#### Dosering voor neonaten (jonger dan 1 maand)

Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn voor neonaten wordt gebruik van Nimbex bij deze patiëntengroep niet aanbevolen.

#### Dosering voor ouderen

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

#### Patiënten met nierfunctiestoornissen

De dosering bij patiënten met nierfalen hoeft niet te worden aangepast. Het farmacodynamisch profiel van Nimbex bij deze patiënten is gelijk aan dat van patiënten met een normale nierfunctie, maar het effect kan iets langzamer intreden.

#### Patiënten met leverfunctiestoornissen

De dosering bij patiënten met een leveraandoening in het eindstadium, hoeft niet te worden aangepast. Het farmacodynamisch profiel van Nimbex bij deze patiënten is gelijk aan dat van patiënten met een normale leverfunctie, maar het effect kan iets sneller intreden.

#### Dosering voor patiënten met cardiovasculaire aandoeningen

Indien Nimbex 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 ED<sub>95</sub>)), niet gepaard met klinisch significante cardiovasculaire effecten. De gegevens betreffende concentraties hoger dan 0,3 mg/kg in deze patiëntenpopulatie zijn echter beperkt.

Nimbex is niet onderzocht bij kinderen die hartoperaties ondergaan.

#### Dosering voor Intensive Care Unit (ICU) patiënten

Nimbex kan bij volwassen patiënten in de ICU worden toegediend als bolusinjectie of als infuus.

Voor volwassen ICU-patiënten wordt een initiële infusiesnelheid aanbevolen van 3 µg/kg (lichaamsgewicht)/min (0,18 mg/kg/uur). Er bestaat een grote interindividuele variatie in de dosering en deze kan toenemen of afnemen gedurende de tijd. In de klinische studies was de gemiddelde infusiesnelheid 3 µg/kg/min [spreiding 0,5 tot 10,2 µg/kg (lichaamsgewicht)/min (0,03 tot 0,6 mg/kg/uur)]. Tabel 6 geeft richtlijnen voor de afgifte van onverdunde Nimbex Forte (5 mg/ml) injectie.

De mediane tijd voor volledig spontaan herstel van ICU-patiënten na een langdurige (tot maximaal 6 dagen) infusie met Nimbex is ongeveer 50 minuten.

Tabel 6: Infusiesnelheid uitgaande van Nimbex, injectievloeistof 5 mg/ml

Lichaamsgewicht patiënt (kg)	Dosis (µg/kg/min)				Infusiesnelheid
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/uur
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/uur

Het spontane herstel na infusie met Nimbex bij ICU-patiënten is onafhankelijk van de duur van de infusie.

#### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

Cisatracurium verlamt zowel de ademhalingspijpen als andere skeletspieren maar heeft geen bekende invloed op het bewustzijnsvermogen en de pijnrempel.

Nimbex mag uitsluitend worden toegepast door of onder supervisie van een anesthesist of door een arts die bekend is met het gebruik en de werking van neuromusculair blokkerende middelen.

Adequate faciliteiten voor endotracheale intubatie, kunstmatige beademing en voor de meting van arteriële zuurstofsaturatie moeten beschikbaar zijn.

Omdat kruisreactiviteit tussen neuromusculair blokkerende middelen vaak (>50%) is gerapporteerd, dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer Nimbex wordt toegediend aan patiënten van wie bekend is dat zij een allergische reactie vertoonden na toediening van andere neuromusculair blokkerende middelen (zie rubriek 4.3).

Cisatracurium heeft geen significante vagus- of ganglionblokkerende eigenschappen. Hierdoor veroorzaakt Nimbex geen klinisch significante effecten op de hartfrequentie en zal het niet de bradycardie tegengaan die ontstaat als gevolg van veel anesthetica of door vagale stimulatie tijdens een chirurgische ingreep.

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 Nimbex 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 Nimbex bij neonaten jonger dan 1 maand omdat er geen studies zijn uitgevoerd bij deze leeftijdsgroep.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toepassing van cisatracurium bij patiënten met een geschiedenis van maligne hyperthermie. Cisatracurium veroorzaakte geen maligne hyperthermie in studies bij daarvoor gevoelige varkens.

Er zijn geen studies uitgevoerd met cisatracurium bij patiënten die een chirurgische ingreep hebben ondergaan bij wie een verlaging van de lichaamstemperatuur is geïnduceerd (25 tot 28°C). Net als bij andere neuromusculair blokkerende middelen is te verwachten dat de infuussnelheid die nodig is om onder deze condities een adequate chirurgische relaxatie te behouden, significant kan worden gereduceerd.

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met brandwonden. Echter, net als bij andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkerende stoffen, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat de dosis verhoogd moet worden en de werkingsduur korter kan zijn indien Nimbex bij deze patiënten wordt toegediend.

Nimbex is een hypotone oplossing en mag niet worden toegevoegd aan een infuuslijn voor bloedtransfusie.

#### Intensive Care Unit (ICU) patiënten:

Laudanosine, een metaboliet van cisatracurium en atracurium, is, in hoge doses toegediend bij proefdieren, geassocieerd met voorbijgaande hypotensie, en, bij sommige species, met cerebrale excitatoire effecten. Bij de meest gevoelige diermodellen treden deze effecten op bij plasmaconcentraties van laudanosine die gelijk zijn aan de concentraties die worden waargenomen bij sommige ICU-patiënten die aanhoudend een infusie van atracurium krijgen toegediend.

Overeenkomstig het verschil in gebruikelijke infusiesnelheden tussen cisatracurium en atracurium is de plasmaconcentratie van laudanosine na toediening van cisatracurium een factor 3 lager dan na toediening van atracurium.

Insulten bij ICU-patiënten die atracurium en andere middelen kregen toegediend zijn zelden gemeld. Deze patiënten hadden gewoonlijk één of meer predisponerende factoren voor insulten (hoofdtrauma, hypoxische encefalopathie, cerebraal oedeem, virale encefalitis, uremie). Een oorzakelijk verband met laudanosine is niet vastgesteld.

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

Van vele geneesmiddelen is vastgesteld dat zij de mate en/of de werkingsduur van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen kunnen beïnvloeden.

##### Versterkt effect:

- anesthetica, zoals enfluraan, isofluraan, halothaan (zie rubriek 4.2 ) en ketamine
- andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers

- antibiotica (met inbegrip van aminoglycosiden, polymyxines, spectinomycine, tetracyclines, lincomycine en clindamycine)
- anti-arrhythmica (met inbegrip van propranolol, calciumkanaal blokkers, lidocaïne, procaïnamide en kinidine)
- diuretica (met in begrip van furosemide en mogelijk thiazide–diuretica, mannitol en acetazolamide)
- magnesium- en lithiumzouten
- ganglionblokkers (trimetafan, hexamethonium)

Sommige geneesmiddelen kunnen in zeldzame gevallen een latent aanwezige myasthenia gravis verergeren of ontmaskeren of een myasthenia–achtig syndroom induceren. Dit zou kunnen resulteren in een verhoogde gevoeligheid voor niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen. Deze geneesmiddelen zijn onder meer verschillende antibiotica, bèta-blokkers (propranolol, oxprenolol), anti-arrhythmica (procaïnamide, kinidine), antirheumatica (chloroquine, d-penicillamine), trimetafan, chloorpromazine, steroïden, fenytoïne en lithium.

Toediening van suxamethonium, om de neuromusculair blokkerende werking van niet-depolariserende middelen te verlengen, kan leiden tot een langdurig en complex blok dat moeilijk met cholinesteraseremmers kan worden geantagoneerd.

#### Verminderd effect:

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

Behandeling met cholinesteraseremmers zoals donepezil, dat vaak gebruikt wordt bij de ziekte van Alzheimer, kan de duur en de sterkte van het neuromusculaire blok door cisatracurium verminderen.

#### Geen effect:

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

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

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Nimbex bij zwangere vrouwen. Dierstudies zijn onvoldoende met betrekking tot effecten op de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Nimbex dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd.

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

Gezien de aard en de toepassing van Nimbex is deze informatie niet relevant. Nimbex 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 studies zijn gebruikt om de frequentie van zeer vaak tot zelden te bepalen.

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

<i>Gegevens uit klinische studies</i>	
<u>Hartaandoeningen</u>	
Vaak	bradycardie
<u>Bloedvataandoeningen</u>	
Vaak	hypotensie
Soms	flushing van de huid
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>	
Soms	<u>bronchospasme</u>
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	
Soms	rash
<i>Postmarketinggegevens</i>	
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>	
Zeer zelden	anafylactische reactie
Anafylactische reacties in variërende mate van ernst zijn waargenomen na toediening van neuromusculaire blokkers. Zeer zelden zijn ernstige anafylactische reacties gemeld bij patiënten die Nimbex 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 ICU-patiënten. De meeste patiënten kregen gelijktijdig corticosteroïden toegediend. Deze gevallen zijn niet frequent in associatie met Nimbex 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen:

Langdurige verlamming van de spieren en de daarmee samenhangende gevolgen zijn de belangrijkste gevolgen van overdosering met Nimbex.

#### Behandeling:

Het is essentieel kunstmatige beademing toe te passen en een arteriële zuurstofsaturatie in stand te houden totdat de spontane ademhaling voldoende is hersteld. Aangezien het bewustzijnsvermogen door Nimbex niet afneemt, is volledige sedatie noodzakelijk. Wanneer tekenen van spontaan herstel aanwezig zijn, kan dit herstel worden versneld door de toediening van cholinesteraseremmers.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Cisatracurium is een neuromusculair blokkerend middel, ATC-code: M03A C11.

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

Klinische studies bij de mens tonen aan dat Nimbex niet geassocieerd is met een dosisafhankelijke histamine-afgifte, zelfs niet bij doseringen tot of gelijk aan 8x ED<sub>95</sub>.

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

De ED<sub>95</sub> (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 onder anesthesie gebaseerd op opiaten (thiopental/fentanyl/midazolam).

De ED<sub>95</sub> van cisatracurium bij kinderen onder 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 laudanosine en een monoquaternaire acrylaat-metabooliet worden gevormd. Het monoquaternaire acrylaat wordt gehydrolyseerd door niet-specifieke plasma-esterasen tot een monoquaternaire alcohol-metabooliet.

De eliminatie van cisatracurium is voornamelijk orgaan-onafhankelijk maar de lever en de nieren zijn de primaire eliminatieroutes voor de klaring van de metaboolieten.

De metaboolieten bezitten geen neuromusculair blokkerende eigenschappen.

#### Farmacokinetiek bij volwassen patiënten

De niet-compartmentale farmacokinetiek van cisatracurium is onafhankelijk van de bestudeerde doses in the onderzochte range (0,1 tot 0,2 mg/kg, dit is 2 tot 4x ED<sub>95</sub>). Farmacokinetische modellen van de populatie bevestigen dit en breiden deze bevindingen uit tot 0,4 mg/kg (8x ED<sub>95</sub>).

De farmacokinetische parameters na toediening van 0,1 en 0,2 mg/kg Nimbex bij gezonde volwassenen die een operatie hebben ondergaan, zijn in onderstaande tabel weergegeven.

Parameter	Gemiddelde waarde
klaring	4,7 tot 5,7 ml/min/kg
verdelingsvolume bij steady state	121 tot 161 ml/kg
eliminatiehalfwaardetijd	22 tot 29 minuten

#### Farmacokinetiek bij oudere patiënten

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

#### Farmacokinetiek bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen

Er zijn geen klinisch belangrijke verschillen aangetoond in de farmacokinetiek van cisatracurium tussen patiënten in het eindstadium van nierfalen of van een leveraandoening in het eindstadium en gezonde volwassenen.

Het herstel is eveneens onveranderd.

#### Farmacokinetiek na intraveneuze infusie

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

#### Farmacokinetiek bij patiënten in de Intensive Care Unit (ICU)

De farmacokinetiek van cisatracurium bij ICU-patiënten die langdurig een infusie krijgen toegediend is gelijk aan die van gezonde volwassenen die een infusie of een enkelvoudige bolusinjectie hebben gekregen tijdens een operatie. Het herstel na infusie van Nimbex bij ICU-patiënten is onafhankelijk van de duur van de infusie.

Bij ICU-patiënten met een gestoorde lever- of nierfunctie zijn de concentraties van de metabolieten hoger (zie rubriek 4.4). Deze metabolieten hebben geen effect op de neuromusculaire blokkade.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Acute toxiciteit

Zinvolle acute toxiciteitsstudies met cisatracurium konden niet worden uitgevoerd. Voor symptomen van acute toxiciteit, zie rubriek 4.9.

#### Subacute toxiciteit

Studies bij honden en apen met herhaalde toediening van cisatracurium gedurende 3 weken, laten geen specifieke toxiciteitseffecten zien.

#### Mutageniteit

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

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

In een *in-vitro* studie 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.

### Carcinogeniteit

Carcinogeniteitstudies zijn niet uitgevoerd.

### Reproductietoxicologie

Vruchtbaarheidsstudies zijn niet uitgevoerd. Vruchtbaarheidsstudies bij ratten hebben geen effecten van cisatracurium op de foetale ontwikkeling laten zien.

### Lokale tolerantie

Studies bij konijnen tonen aan dat Nimbex na intra-arteriële toediening goed wordt verdragen en geen geneesmiddel-gerelateerde effecten veroorzaakt.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

benzeensulfonzuur 32% g/v  
water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Het is aangetoond dat degradatie van cisatracuriumbesilaat sneller optreedt in Ringers lactaat vloeistof en in een mengsel van glucose (5%) en Ringers lactaat vloeistof, dan in de infusievloeistoffen die staan vermeld in rubriek 6.6. Derhalve wordt het aanbevolen Nimbex niet in bovenstaande oplossingen te verdunnen.

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

### **6.3 Houdbaarheid**

Houdbaarheid voor verdunning: 2 jaar

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

Vanuit een microbiologisch standpunt dient het product direct te worden gebruikt. Wanneer het niet direct wordt gebruikt, zijn de opslagperiode en omstandigheden voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen 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 bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel zie rubriek 6.3.

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Nimbex 2 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2,5 ml in ampul (glas): doos van 5

5 ml in ampul (glas): doos van 5

10 ml in ampul (glas): doos van 5

25 ml in ampul (glas): doos van 2

Type I, kleurloze glasampullen

Nimbex 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

30 ml in 1 flacon (glas): doos van 1

Type I, kleurloze glazen injectieflacon met polymeer-gecoate, synthetische broombutyl rubberen stop en aluminium kraag met plastic dopje.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

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

Dit product is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gebruik alleen heldere en bijna kleurloze tot lichtgeel of licht-groengeel gekleurde 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 Nimbex oplossing in concentraties tussen 0,1 en 2 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 (indien bewaard in polyvinylchloride of polypropyleen flacon):

- natriumchloride intraveneuze oplossing voor infusie 0,9% g/v
- glucose intraveneuze oplossing voor infusie 5% g/v
- natriumchloride 0,18% g/v en glucose 4% g/v intraveneuze oplossing voor infusie
- natriumchloride 0,45% g/v en glucose 2,5% g/v intraveneuze oplossing voor infusie

Aangezien Nimbex 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.

Nimbex is verenigbaar met de volgende in de anesthesie algemeen toegepaste geneesmiddelen: alfentanilhydrochloride, droperidol, fentanylcitraat, midazolamhydrochloride en sufentanilcitraat, indien toegediend onder vergelijkbare omstandigheden zoals onder toediening via een lopend intraveneus infuus door een koppelstuk dat toediening van twee geneesmiddelen mogelijk maakt.

Wanneer andere middelen via dezelfde verblijfsnaald of -canule worden toegediend als Nimbex, wordt het aanbevolen om ieder middel met een adequaat volume van een geschikte intraveneuze vloeistof, zoals fysiologische zoutoplossing 0,9% g/v door te spoelen.

Net als bij andere geneesmiddelen die intraveneus worden toegediend in een kleine vene, moet Nimbex worden doorgespoeld met een geschikte intraveneuze vloeistof, zoals fysiologische zoutoplossing 0,9% g/v.

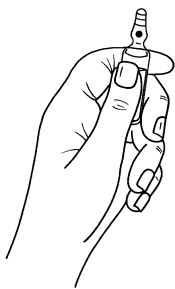
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### Instructies voor het openen van de ampul (uitsluitend van toepassing op de 2 mg/ml presentatie)

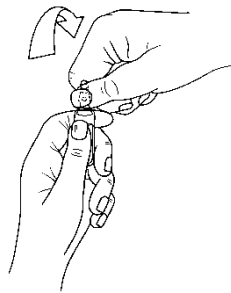
De ampullen zijn uitgerust met een One Point Cut (OPC – snede in 1 zijde van de ampul) – openingssysteem en moeten volgens de volgende instructie worden geopend:

\* Houd met één hand de onderkant van de ampul vast zoals in figuur 1.

\* Plaats de andere hand op de bovenkant van de ampul met de duim boven het gekleurde punt en druk zoals aangegeven in figuur 2.



Figuur 1



Figuur 2

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

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive,  
City West Business Campus,  
Dublin 24,  
Ierland  
Tel: +31 207 095 007

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

Nimbex 2 mg/ml oplossing voor injectie/infusie is in het register ingeschreven onder RVG 19471  
Nimbex 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie is in het register ingeschreven onder RVG 19472

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 januari 1996  
Datum van laatste verlenging: 6 augustus 2010

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 24 juli 2017