

## 1. IME ZDRAVILA

NIMBEX 2 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 2 mg cisatrakurija (bis-kation) v obliki 2,68 mg cisatrakurijevega besilata.

2,5 ml raztopine za injiciranje (1 ampula) vsebuje 5 mg cistrakurija (bis-kation) v obliki 6,7 mg cistrakurijevega besilata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

Brezbarvna do blede- ali zelenkastorumena tekočina. Praktično brez vidnih delcev.

## 4. KLINIČNI PODATKI

Cisatrakurij je nedepolarizirajoči nevro-muskularni blokator (zaviralec živčnomišičnega prenosa; mišični relaksant) s srednje dolgim delovanjem, namenjen za intravensko uporabo.

### 4.1 Terapevtske indikacije

Uporaba cisatrakurija je indicirana med kirurškimi in drugimi posegi, vključno s kirurškimi posegi na srcu ter pri intenzivni negi. Kot dodatek k splošni anesteziji ali sedaciji v enotah intenzivne nege se cisatrakurij uporablja za relaksacijo skeletne mišičnine ter lažjo endotrahealno intubacijo in mehanično ventilacijo.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo NIMBEX ne vsebuje protimikrobnega konzervansa. Ampula je namenjena za enkratno uporabo.

- **Uporaba v obliki intravenske bolus injekcije pri odraslih**

#### *Endotrahealna intubacija*

Priporočeni odmerek cisatrakurija za intubacijo pri odraslih je 0,15 mg/kg. Priporočeni odmerek se injicira hitro, v 5 do 10 sekundah. Z omenjenim odmerkom so 120 sekund po aplikaciji doseženi zadovoljivi do izvrstni pogoji za endotrahealno intubacijo.

Z višjimi odmerki se čas do nastopa nevro-muskularnega bloka skrajša. V *preglednici št. 1* so povzete srednje vrednosti farmakodinamičnih podatkov, ki so bili pridobljeni pri injiciranju zdravila NIMBEX zdravim odraslim osebam v odmerkih od 0,1 do 0,4 mg/kg med anestezijo z opioidi (tiopenton/fentanil/midazolam) ali anestezijo s propofolom.

**Preglednica št. 1: Srednje vrednosti farmakodinamičnih podatkov po zaporedju odmerkov cisatrakurija**

Začetni odmerek zdravila NIMBEX (mg/kg)	Vrsta anestezije	Čas do doseženega 90 % nevrromuskularnega bloka (T <sub>1</sub> *) (min)	Čas do doseženega največjega nevrromuskularnega bloka (T <sub>1</sub> *) (min)	Čas do zmanjšanja nevrromuskularnega bloka za 25 % (T <sub>1</sub> *) (min)
0,1	opiod	3,4	4,8	45
0,15	propofol	2,6	3,5	55
0,2	opiod	2,4	2,9	65
0,4	opiod	1,5	1,9	91

\*Ena sama kontrakcija in tudi prva komponenta v zaporedju štirih kontrakcij, ki je/so posledica odziva adduktorne mišice palca roke na supramaksimalno stimulacijo ulnarnega živca.

Anestezija z enfluranom ali izofluranom lahko trajanje kliničnega učinka začetnega odmerka cisatrakurija podaljša za 15 %.

#### ***Vzdrževanje***

Trajanje nevrromuskularnega bloka se lahko podaljšuje z vzdrževalnimi odmerki zdravila NIMBEX. Med anestezijo z opiodi ali propofolom se z odmerkom 0,03 mg/kg doseže podaljšanje klinično učinkovitega nevrromuskularnega bloka za približno dodatnih 20 minut. Zaporedni vzdrževalni odmerki progresivno ne podaljšujejo učinkovanja zdravila.

#### ***Spontano zmanjševanje nevrromuskularnega bloka***

Ko se spontano zmanjševanje nevrromuskularnega bloka začne, njegova hitrost ni odvisna od prejetega odmerka cisatrakurija.

Med anestezijo z opiodi ali propofolom v povprečju poteče približno 13 minut, da se zmanjšanje nevrromuskularnega bloka poveča s 25 na 75 % ter približno 30 minut, da se zmanjšanje nevrromuskularnega bloka poveča s 5 na 95 %.

#### ***Reverzibilnost***

S cisatrakurijem dosežen nevrromuskularni blok se zlahka povrne v prvotno stanje z običajnimi odmerki antiholinesteraznih zdravil. Če se v času povprečnega zmanjšana nevrromuskularnega bloka za 13 % (T<sub>1</sub>) uporabi zdravilo z nasprotnim delovanjem, v povprečju potečeta približno 2 minuti, da se zmanjšanje nevrromuskularnega bloka poveča s 25 na 75 % in približno 5 minut do popolnega kliničnega zmanjšanja nevrromuskularne blokade (razmerje T<sub>4</sub>:T<sub>1</sub> večje od 0,7).

- **Uporaba v obliki intravenske bolus injekcije pri otrocih, starih od 1 meseca do 12 let**

#### ***Endotrahealna intubacija***

Priporočeni začetni odmerek zdravila NIMBEX za intubacijo je, tako kot pri odraslih, 0,15 mg/kg. Priporočeni odmerek se injicira hitro, v 5 do 10 sekundah. Z omenjenim odmerkom so 120 sekund po aplikaciji doseženi zadovoljivi do izvrstni pogoji za endotrahealno intubacijo. Farmakodinamični podatki za ta odmerek so prikazani v preglednici št. 2 in preglednici št. 3. Farmakodinamični podatki kažejo, da se lahko v primeru, ko je potreben kratkotrajen klinični učinek, z odmerkom 0,1 mg/kg dosežejo podobni pogoji za intubacijo po 120 do 150 sekundah.

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do 12 let, je trajanje kliničnega učinkovanja cisatrakurija krajše, profil spontanega zmanjševanja nevro-muskularnega bloka pa hitrejši od tistega, ki je bil opažen pri odraslih v podobnih anestezijskih pogojih. V preglednici št. 2 in preglednici št. 3 so povzete manjše razlike v farmakodinamičnem profilu, ki so bile opažene med starostno skupino 1 do 11 mesecev in starostno skupino 1 do 12 let.

**Preglednica št. 2: Pediatrični bolniki, stari od 1 do 11 mesecev**

Začetni odmerek zdravila NIMBEX (mg/kg)	Vrsta anestezije	Čas do doseženega 90 % nevro-muskularnega bloka (min)	Čas do doseženega največjega nevro-muskularnega bloka (min)	Čas do zmanjšanja nevro-muskularnega bloka za 25 % (T <sub>1</sub> ) (min)
0,15	halotan	1,4	2,0	52
0,15	opioid	1,4	1,9	47

**Preglednica št. 3: Pediatrični bolniki, stari od 1 do 12 let**

Začetni odmerek zdravila NIMBEX (mg/kg)	Vrsta anestezije	Čas do doseženega 90 % nevro-muskularnega bloka (min)	Čas do doseženega največjega nevro-muskularnega bloka (min)	Čas do zmanjšanja nevro-muskularnega bloka za 25 % (T <sub>1</sub> ) (min)
0,08	halotan	1,7	2,5	31
0,1	opioid	1,7	2,8	28
0,15	halotan	2,3	3,0	43
0,15	opioid	2,6	3,6	38

Pričakuje se lahko, da bo halotan podaljšal trajanje kliničnega učinka cisatrakurija za do 20 %. O uporabi cisatrakurija pri otrocih med anestezijo z izofluranom ali enfluranom ni podatkov, vendar pa se tudi za ta dva anestetika lahko pričakuje, da bosta podaljšala trajanje kliničnega učinka odmerka cisatrakurija za do 20 %.

#### ***Vzdrževanje***

Trajanje nevro-muskularnega bloka se lahko podaljšuje z vzdrževalnimi odmerki zdravila NIMBEX. Med anestezijo s halotanom se z odmerkom 0,02 mg/kg doseže podaljšanje klinično učinkovitega nevro-muskularnega bloka za približno dodatnih 9 minut. Zaporedni vzdrževalni odmerki progresivno ne podaljšujejo učinkovanja zdravila.

#### ***Spontano zmanjševanje nevro-muskularnega bloka***

Ko se spontano zmanjševanje nevro-muskularnega bloka začne, njegova hitrost ni odvisna od prejetega odmerka cisatrakurija.

Med anestezijo z opiodi ali halotanom v povprečju poteče približno 11 minut, da se zmanjšanje nevro-muskularnega bloka poveča s 25 na 75 % ter približno 28 minut, da se zmanjšanje nevro-muskularnega bloka poveča s 5 na 95 %.

### **Reverzibilnost**

S cisatrakurijem dosežen nevomuskularni blok se zlahka povrne v prvotno stanje z običajnimi odmerki antiholinesteraznih zdravil. Če se v času povprečnega zmanjšana nevomuskularnega bloka za 13 % ( $T_1$ ) uporabi zdravilo z nasprotnim delovanjem, v povprečju potečeta približno 2 minuti, da se zmanjšanje nevomuskularnega bloka poveča s 25 na 75 % in približno 5 minut do popolnega kliničnega zmanjšanja nevomuskularne blokade (razmerje  $T_4:T_1$  večje od ali enako 0,7).

- **Uporaba v obliki intravenske infuzije pri odraslih in otrocih, starih od 1 meseca do 12 let**

Nevomuskularni blok se lahko vzdržuje z uporabo zdravila NIMBEX v obliki infuzije. Da bi se po začetku znakov spontanega zmanjševanja nevomuskularnega bloka le-ta obnovil na 89 do 99 % ( $T_1$ ), priporočamo začetno hitrost infuzije 3 mikrograme/kg/min (0,18 mg/kg/uro). Po začetnem obdobju stabilizacije nevomuskularnega bloka bo za njegovo vzdrževanje v navedenem območju pri večini bolnikov zadostovala hitrost infuzije 1 do 2 mikrograma/kg/min (0,06 do 0,12 mg/kg/uro).

V primeru uporabe cisatrakurija med anestezijo z izofluranom ali enfluranom bo hitrost infuzije morda potrebno zmanjšati za do 40 % (glejte poglavje 4.5).

Hitrost infuzije je odvisna od koncentracije cisatrakurija v raztopini za intravensko infundiranje, želene stopnje nevomuskularnega bloka in bolnikove telesne mase. V *preglednici št. 4* so navedene smernice za uporabo nerazredčenega zdravila NIMBEX.

**Preglednica št. 4: Hitrost infuzije pri uporabi zdravila NIMBEX s vsebnostjo cisatrakurija 2 mg/ml**

Telesna masa bolnika (kg)	Odmerek (mikrogrami/kg/min)				Hitrost infuzije
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	<i>ml/uro</i>
70	2,1	3,2	4,2	6,3	<i>ml/uro</i>
100	3,0	4,5	6,0	9,0	<i>ml/uro</i>

Stalnost hitrosti kontinuirane infuzije cisatrakurija ni povezana s progresivnim zvečevanjem ali zmanjševanjem nevomuskularnega bloka.

Po ukinitvi dajanja cisatrakurija v obliki infuzije spontano zmanjševanje nevomuskularnega bloka napreduje s hitrostjo, ki je primerljiva s tisto po dajanju cisatrakurija v obliki enkratne bolus injekcije.

Kljub temu, da posebne študije pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let niso bile izvedene, ekstrapolacija farmakodinamičnih podatkov za odmerke prejete v obliki bolusa kaže, da je potrebna podobna hitrost infuzije.

- **Novorojenčki, mlajši od 1 meseca**

Pri tej populaciji bolnikov uporabe cisatrakurija niso preučevali, zato priporočil za odmerjanje pri novorojenčkih ni mogoče podati.

- **Starostniki**

Pri starostnikih odmerkov ni potrebno prilagajati. Pri tovrstnih bolnikih ima cisatrakurij podoben farmakodinamični profil kot pri mlajših odraslih bolnikih, vendar pa je, tako kot tudi pri drugih nevomuskularnih blokatorjih, začetek delovanja lahko rahlo počasnejši.

- **Bolniki z okvaro ledvic**

Pri bolnikih z odpovedjo ledvic odmerkov ni potrebno prilagajati. Pri tovrstnih bolnikih ima cisatrakurij podoben farmakodinamični profil kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, vendar pa je začetek delovanja lahko rahlo počasnejši.

- **Bolniki z okvaro jeter**

Pri bolnikih z boleznijo jeter v končnem stadiju odmerkov ni potrebno prilagajati. Pri tovrstnih bolnikih ima cisatrakurij podoben farmakodinamični profil kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter, vendar pa je začetek delovanja lahko rahlo hitrejši.

- **Bolniki s kardiovaskularno boleznijo**

Cisatrakurij so uspešno uporabljali za doseganje nevromuskularnega bloka pri bolnikih med kirurškim posegom na srcu. Če so bolnikom z resnimi kardiovaskularnimi boleznimi zdravilo NIMBEX dajali v obliki hitre bolus injekcije (v 5 do 10 sekundah), tovrstno dajanje pri katerem koli preučevanem odmerku [do in vključno z 0,4 mg/kg (8 x ED<sub>95</sub>)] ni bilo povezano s klinično pomembnimi kardiovaskularnimi učinki.

Uporabe cisatrakurija med kirurškim posegom na srcu pri otrocih niso proučevali.

- **Bolniki, ki se zdravijo v enotah intenzivne nege**

Odraslim bolnikom, ki se zdravijo v enotah intenzivne nege se odmerek zdravila NIMBEX lahko daje v obliki bolusa in/ali obliki infuzije.

Pri odraslih bolnikih, ki se zdravijo v enotah intenzivne nege priporočamo začetno infundiranje zdravila NIMBEX s hitrostjo 3 mikrograme/kg/min (0,18 mg/kg/uro). Vendar pa lahko med bolniki obstajajo velike razlike glede potrebnega odmerjanja, ki se s časom lahko tudi povečujejo ali zmanjšujejo. V kliničnih študijah je bila povprečna hitrost infundiranja 3 mikrograme/kg/min [razpon od 0,5 do 10,2 mikrograma/kg/min (0,03 do 0,6 mg/kg/uro)].

Pri bolnikih, ki so se zdravili v enotah intenzivne nege je bil po dolgotrajni uporabi (do 6 dni) zdravila NIMBEX v obliki infuzije srednji čas do popolnega spontanega zmanjšanja nevromuskularnega bloka približno 50 minut.

Profil zmanjševanja nevromuskularnega bloka po infundiranju cisatrakurija bolnikom, ki se zdravijo v enotah intenzivne nege ni odvisen od trajanja infuzije.

- **Bolniki, pri katerih se opravlja kirurški poseg na srcu v hipotermičnih pogojih**

Pri bolnikih, pri katerih je bil opravljen kirurški poseg na srcu v hipotermičnih pogojih (25 °C do 28 °C) študije o uporabi cisatrakurija niso bile izvedene. Pričakuje se lahko, tako kot tudi pri drugih nevromuskularnih blokatorjih, da bo hitrost, potrebna za vzdrževanje ustrezne relaksacije mišičnine med kirurškim posegom, v takšnih pogojih lahko znatno manjša.

- **Nadziranje (monitoring)**

Tako kot pri uporabi drugih nevromuskularnih blokatorjev tudi pri uporabi zdravila NIMBEX priporočamo nadziranje nevromuskularne funkcije, da bi se tako lahko odmerjanje prilagodilo potrebam posameznega bolnika.

Navodila za pripravo zdravila so vključena v poglavje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Zdravilo NIMBEX je kontraindicirano pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za cisatrakurij, atrakurij ali benzensulfonsko kislino.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Cisatrakurij paralizira tako dihalne kot druge skeletne mišice, vendar pa ni znano, da bi vplival na stopnjo zavesti ali bolečinski prag.

Zdravilo NIMBEX smejo uporabljati le anesteziologi oziroma se mora uporabljati pod nadzorom anesteziologov ali drugih zdravnikov, ki imajo izkušnje z uporabo in poznajo delovanje nevmuskularnih blokatorjev.

Razpolagati je potrebno s primerno opremo za endotrahealno intubacijo in vzdrževanje pljučne ventilacije ter zadostne arterijske oksigenacije.

Pri dajanju cisatrakurija bolnikom s preobčutljivostno alergijsko reakcijo na druge nevmuskularne blokatorje je potrebna velika previdnost, saj so poročali, da med nevmuskularnimi blokatorji obstaja možnost navzkrižne preobčutljivosti v visokem odstotku (več kot 50%) (glejte poglavje 4.3).

Cisatrakurij nima pomembnejših vagolitičnih lastnosti in tudi ne povzroča pomembnejše blokade ganglijev. Zdravilo NIMBEX posledično klinično pomembno ne vpliva na srčno frekvenco in ne kompenzira bradikardije, ki jo izzovejo številni anestetiki ali draženje vagusa med kirurškim posegom.

Bolniki z miastenijo gravis in drugimi oblikami nevmuskularne bolezni so veliko bolj občutljivi za nedepolarizirajoče blokatorje. Pri teh bolnikih priporočamo, da se cisatrakurij uporablja v začetnem odmerku, ki ni večji od 0,02 mg/kg.

Hude motnje acido-baznega ravnovesja in/ali hude nepravilnosti serumskih elektrolitov lahko povečajo ali zmanjšajo občutljivost bolnikov za nevmuskularne blokatorje.

Na voljo ni podatkov o uporabi zdravila Nimbex pri dojenčkih mlajših od enega meseca, ker na tej populaciji bolnikov ni bilo izvedenih študij.

Pri bolnikih z maligno hipertermijo v anamnezi uporabe zdravila NIMBEX niso preučevali. Študije izvedene na prašičih, občutljivih za maligno hipertermijo kažejo, da cisatrakurij tega sindroma ne izzove.

Pri bolnikih, pri katerih se opravlja kirurški poseg na srcu v hipotermičnih pogojih (25 do 28°C), uporabe zdravila Nimbex niso preučevali. Kot pri uporabi drugih nedepolarizirajočih blokatorjev je lahko hitrost infuzije, ki je potrebna za zadostno operacijsko relaksacijo, pod temi pogoji pomembno zmanjšana.

Pri bolnikih z opeklinami uporabe cisatrakurija niso preučevali. Vendar pa je, tako kot pri uporabi drugih nedepolarizirajočih nevmuskularnih blokatorjev, pri tovrstnih bolnikih potrebno razmisliti o potrebnosti povečanega odmerjanja cisatrakurija in skrajšanju trajanja delovanja.

Cisatrakurij je hipotoničen in se ga ne sme dajati v infuzijski sistem pri transfuziji krvi.

- **Bolniki, ki se zdravijo v enotah intenzivne nege**

Pri dajanju visokih odmerkov lavdanozina (presnovek cisatrakurija in atrakurija) laboratorijskim živalim so pri njih opazili prehodno hipotenzijo, pri nekaterih vrstah živali pa tudi draženje možgan.

V skladu s potrebno manjšo hitrostjo infundiranja cisatrakurija znašajo koncentracije lavdanozina v plazmi le približno eno tretjino koncentracij, doseženih z infundiranjem atrakurija.

Pri bolnikih, ki so se v enotah intenzivne nege zdravili z atrakurijem in drugimi zdravili so redko poročali o krčih. Ti bolniki so običajno imeli eno ali več bolezenskih stanj, ki so same po sebi predispozicija za krče (npr. poškodba lobanje, hipoksična encefalopatija, možganski edem, virusni encefalitis, uremija).

Vzročna povezava z lavdanozinom ni bila ugotovljena.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Dokazano je bilo, da lahko številna zdravila vplivajo na obseg in/ali trajanje delovanja nedepolarizirajočih nevrromuskularnih blokatorjev, vključno z naslednjimi:

- ***Zdravila, ki lahko povečajo učinek nedepolarizirajočih nevrromuskularnih blokatorjev:***
  - ***Anestetiki:***
    - inhalacijski anestetiki, kot so enfluran, izofluran in halotan (glejte poglavje 4.2);
    - ketamin;
    - drugi nedepolarizirajoči nevrromuskularni blokatorji.
  - ***Druga zdravila:***
    - antibiotiki, vključno z aminoglikozidi, polimiksini, spektinomycinom, tetraciklini, linkomicinom in klindamicinom;
    - antiaritmiki, vključno s propranololom, zaviralci kalcijevih kanalčkov, lidokainom, prokainamidom in kinidinom;
    - diuretiki, vključno s furosemidom, lahko pa tudi tiazidi, manitol in acetazolamid;
    - magnezijeve soli;
    - litijeve soli;
    - ganglijski zaviralci: trimetafan, heksametonij.

V redkih primerih lahko nekatera zdravila poslabšajo ali razkrijejo latentno miastenijo gravis, ali pa miastenijski sindrom dejansko povzročijo. Posledica tega utegne biti povečana občutljivost za nedepolarizirajoče nevrromuskularne blokatorje. Takšna zdravila so različni antibiotiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (propranolol, oksprenolol), antiaritmiki (prokainamid, kinidin), protirevmatična zdravila (klorokin, D-penicilamin), trimetafan, klorpromazin, steroidi, fenitoin in litij.

Uporaba suksametonija z namenom, da bi se podaljšali učinki nedepolarizirajočih nevrromuskularnih blokatorjev lahko povzroči dolgotrajno in kompleksno blokado, ki jo je z uporabo antiholinesteraznih zdravil včasih težko prekiniti.

- ***Zdravila, ki lahko zmanjšajo učinek nedepolarizirajočih nevrromuskularnih blokatorjev:***
  - predhodno kronično zdravljenje s fenitoinom ali karbamazepinom.

Zdravljenje z antiholinesterazami npr. donepezil, ki se običajno uporablja pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni, lahko skrajša delovanje in zmanjša magnitudo živčnomišične blokade s cisatrakurijem.

- ***Zdravila, ki nimajo vpliva na učinek nedepolarizirajočih nevrromuskularnih blokatorjev:***

Predhodna uporaba suksametonija ne vpliva na trajanje nevrromuskularnega bloka po uporabi odmerkov zdravila NIMBEX v obliki bolus injekcije ali na potrebe glede hitrosti infuzije.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Plodnost

Študije o škodljivih vplivih na plodnost niso bile izvedene.

### Nosečnost

Ni ustreznih podatkov o uporabi zdravila Nimbex pri nosečih ženskah. Študije na živalih glede učinkov na nosečnost, razvoj embrija/fetusa, porod in postnatalni razvoj so nezadostne (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Zdravila Nimbex se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Zdravilo NIMBEX se sme med nosečnostjo uporabljati le, če pričakovana korist za mater prevlada nad katerim koli možnim tveganjem za plod.

### Dojenje

Ni znano ali se cisatrakurij in njegovi presnovki izločajo z materinim mlekom ali ne.

Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Vendar pa se zaradi kratkega razpolovnega časa ne pričakuje učinek na dojenega otroka, če mati ponovno začne dojit po tem, ko so učinki učinkovine izzveneli. Iz previdnostnih razlogov je treba med zdravljenjem prenehati z dojenjem. Priporoča se, da se z naslednjim dojenjem počaka za 5-kratnik razpolovnega časa cisatrakurija, tj. približno 3 ure po zadnjem odmerku ali koncu infundiranja cisatrakurija.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

To opozorilo ni direktno povezano z uporabo cisatrakurija. Cisatrakurij se vedno uporablja v kombinaciji s splošnim anestetikom, zato je za opravljanje tovrstnih opravil po splošni anesteziji potrebno upoštevati običajne previdnostne ukrepe.

## **4.8 Neželeni učinki**

Pogostnost zelo pogostih, pogostih in občasnih neželenih učinkov je bila določena na osnovi podatkov iz združenih internih kliničnih študij.

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:

Zelo pogosti:	≥ 1/10
Pogosti:	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni:	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki:	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Zelo redki:	< 1/10.000
Neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

### ***Podatki iz kliničnih študij***

#### Srčne bolezni

*Pogosti:* bradikardija

#### Žilne bolezni

*Pogosti:* hipotenzija

*Občasni:* rdečina kože

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

*Občasni:* bronhospazem

#### Bolezni kože in podkožja:

*Občasni:* kožni izpuščaj



***Podatki, pridobljeni s spremljanjem zdravila potem, ko je le-to pridobilo dovoljenje za promet***

#### Bolezni imunskega sistema

*Zelo redki:* anafilaksijske reakcije, anafilaktični šok

Po uporabi nevro-muskularnih blokatorjev so poročali o pojavu anafilaksijskih reakcij različnih intenzitet, vključno z anafilaktičnim šokom. Pri bolnikih, ki so prejeli cisatracurij v kombinaciji z enim ali več anestetiki so zelo redko poročali o pojavu hudih anafilaksijskih reakcij.

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

*Zelo redki:* miopatije, mišična oslabelost

Pri hudih bolnikih, ki so se zdravili v enotah intenzivne nege in dolgotrajno prejeli mišične relaksante obstaja nekaj poročil o pojavu mišične oslabelosti in/ali miopatije. Večina bolnikov je sočasno prejela kortikosteroide. V povezavi z uporabo cisatracurija so o omenjenih neželenih učinkih poročali redko, vzročna povezava pa ni bila ugotovljena.

#### **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

[www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### ***Simptomi in znaki***

Pričakuje se, da bodo podaljšanje mišične paralize in s tem povezane posledice glavni znak prevelikega odmerjanja cisatracurija.

### ***Zdravljenje***

Do povrnitve zadovoljivega spontanega dihanja je bistveno, da se vzdržuje umetna ventilacija in arterijska oksigenacija. Potrebna bo popolna sedacija, saj injiciranje zdravila NIMBEX ne vpliva na stopnjo zavesti. Ko se pojavijo znaki spontanega zmanjševanja nevro-muskularnega bloka, se lahko njegovo zmanjševanje pospeši z uporabo antiholinesteraznih zdravil.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Mišični relaksanti s perifernim delovanjem (druge kvaterne amonijeve spojine). Oznaka ATC: M03AC11

Cisatrakurij je nedepolarizirajoči relaksant skeletne mišičnine s srednje dolgim delovanjem in ima benzilizokinolinsko strukturo.

Klinične študije pri človeku so pokazale, da cisatrakurij ni povezan z od odmerka odvisnim sproščanjem histamina, celo pri odmerkih do in vključno z 8 x ED<sub>95</sub> ne.

Cisatrakurij se veže na holinergične receptorje na končni motorični ploščici in tako nasprotuje delovanju acetilholina. Posledica tega je kompetitivna blokada nevromuskularnega prenosa. Ta učinek se lahko hitro prekine z uporabo antiholinesteraznih zdravil, npr. z neostigminom ali edrofonijem.

Ocenjeno je, da je ED<sub>95</sub> cisatrakurija (odmerek cisatrakurija, ki je potreben za 95 % zmanjšanje odziva adduktorne mišice palca roke po stimulaciji ulnarnega živca) med anestezijo z opioidi (tiopenton/fentanil/midazolam) 0,05 mg/kg telesne mase.

Pri otrocih je ED<sub>95</sub> cisatrakurija med anestezijo s halotanom 0,04 mg/kg.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

V raziskovanem razponu (0,1 do 0,2 mg/kg, to je 2 do 4 x ED<sub>95</sub>) neprostorske farmakokinetične lastnosti (*non-compartmental pharmacokinetics*) cisatrakurija niso bile odvisne od odmerka.

Populacijsko farmakokinetično modeliranje (*population pharmacokinetic modelling*) je navedene ugotovitve potrdilo in jih razširilo do 0,4 mg/kg (8 x ED<sub>95</sub>).

### Porazdelitev

Po injiciranju cisatrakurija v odmerkih 0,1 in 0,2 mg/kg zdravim odraslim osebam, ki pa so kljub temu potrebovale kirurški poseg, je bil volumen porazdelitve v ravnotežnem stanju 121 do 161 ml/kg.

### Presnova

Pri fiziološkem pH-ju in telesni temperaturi cisatrakurij v telesu podleže razgradnji s Hofmannovo eliminacijo (kemijski proces), pri čemer se tvorita lavdanozin in monokvaterni akrilat. Monokvaterni akrilat se z nespecifičnimi plazemskimi esterazami hidrolizira do monokvaternega alkohola.

Omenjeni presnovki ne povzročajo nevromuskularnega bloka.

### Izločanje

Izločanje cisatrakurija je v veliki meri neodvisno od organov, vendar pa so jetra in ledvice glavna pot za očistek njegovih presnovkov.

### Intravenska bolus injekcija

V preglednici št. 6 so povzeti farmakokinetični parametri pri zdravih odraslih osebah, ki pa so kljub temu potrebovale kirurški poseg in so prejele zdravilo NIMBEX v odmerkih 0,1 in 0,2 mg/kg.

### Preglednica št. 6: Srednje vrednosti farmakokinetičnih podatkov po zaporedju odmerkov cisatrakurija

Parameter	Razpon srednjih vrednosti
<i>Očistek</i>	4,7 do 5,7 ml/min/kg
<i>Razpolovni čas izločanja</i>	22 do 29 minut

## ***Intravenska infuzija***

Po infuziji cisatrakurija so farmakokinetične lastnosti cisatrakurija podobne lastnostim po enkratni bolus injekciji. Farmakokinetične lastnosti so bile raziskovane pri zdravih odraslih osebah, ki pa so kljub temu potrebovale kirurški poseg in so prejele cisatrakurij v začetnem odmerku 0,1 mg/kg v obliki bolus injekcije, nato pa prejemale vzdrževalno infuzijo cisatrakurija, ki je vzdrževala 89 do 99 % nevro-muskularni blok (T<sub>1</sub>). Srednji očistek cisatrakurija je bil 6,9 ml/kg/min, razpolovni čas izločanja pa 28 minut. Profil zmanjševanja nevro-muskularnega bloka po infuziji cisatrakurija ni odvisen od trajanja infuzije in je podoben profilu po enkratni bolus injekciji.

### ***Posebne skupine bolnikov***

- **Starostniki**

Farmakokinetične lastnosti cisatrakurija se pri starostnikih in mlajših odraslih bolnikih klinično pomembno ne razlikujejo. V primerjalni študiji starost ni vplivala na plazemski očistek. Manjše razlike v volumnu porazdelitve (+ 17 %) in razpolovnem času (+ 4 minute) niso vplivale na profil zmanjševanja nevro-muskularnega bloka (glejte poglavje 4.2).

- **Bolniki z okvaro ledvic**

Farmakokinetične lastnosti cisatrakurija se pri bolnikih z odpovedjo ledvic v končnem stadiju in zdravih odraslih osebah klinično pomembno ne razlikujejo. V primerjalni študiji statistično ali klinično pomembne razlike v farmakokinetičnih parametrih cisatrakurija niso bile opažene. V primeru odpovedi ledvic se profil zmanjševanja nevro-muskularnega bloka, ki je bil povzročen s cisatrakurijem ne spremeni (glejte poglavje 4.2).

- **Bolniki z okvaro jeter**

Farmakokinetične lastnosti cisatrakurija se pri bolnikih z boleznijo jeter v končnem stadiju in zdravih odraslih osebah klinično pomembno ne razlikujejo. V primerjalni študiji, ki je bila izvedena pri bolnikih med transplantacijo jeter in zdravih odraslih osebah so bile opažene manjše razlike v volumnu porazdelitve (+ 21 %) in očistku (+ 16 %), ne pa v razpolovnem času izločanja cisatrakurija. Profil zmanjševanja nevro-muskularnega bloka se ni razlikoval (glejte poglavje 4.2).

- **Bolniki, ki se zdravijo v enotah intenzivne nege**

Farmakokinetične lastnosti cisatrakurija so pri bolnikih, ki se zdravijo v enotah intenzivne nege in prejemajo dolgotrajne infuzije podobne farmakokinetičnim lastnostim pri zdravih odraslih osebah, ki kljub temu potrebujejo kirurški poseg in prejemajo infuzije ali enkratno bolus injekcijo. Srednji očistek cisatrakurija je bil 7,5 ml/kg/min, razpolovni čas izločanja pa 27 minut. Pri bolnikih, ki se zdravijo v enotah intenzivne nege profil zmanjševanja nevro-muskularnega bloka ni odvisen od trajanja infuzije cisatrakurija.

Pri bolnikih, ki se zdravijo v enotah intenzivne nege in imajo nenormalno delovanje ledvic in/ali jeter so koncentracije presnovkov višje (glejte poglavje 4.2). Presnovki ne vplivajo na nevro-muskularni blok.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### ***Mutagenost***

Po predvidevanjih je tveganje povezano z mutagenostjo zdravila NIMBEX zanemarljivo.

### ***Karcinogenost***

Študije o karcinogenosti niso bile izvedene.

## ***Teratogenost***

Raziskave na živalih so pokazale, da cisatrakurij nima škodljivih vplivov na razvoj plodu.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

benzensulfonska kislina  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Cisatrakurij je hipotoničen in se ga ne sme dajati v infuzijski sistem pri transfuziji/za transfuzijo krvi.

NIMBEX raztopina za injiciranje ali infundiranje ni kemijsko obstojna, če se jo redči z raztopino Ringerjevega laktata za intravensko uporabo.

Ker je NIMBEX raztopina za injiciranje ali infundiranje obstojna le v kisljih raztopinah, se je z alkalnimi raztopinami, npr. natrijevim tiopentonom ne sme mešati v isti injekcijski brizgi ali dajati sočasno preko iste injekcijske igle (venske kanile, katetra). NIMBEX raztopina za injiciranje ali infundiranje ni kompatibilna s ketorolakom, trometamolom ali emulzijo propofola za injiciranje.

### **6.3 Rok uporabnosti**

24 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Zdravilo shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C)!

Ne zamrzujte!

Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo!

NIMBEX raztopina za injiciranje ali infundiranje ne vsebuje protimikrobnega konzervansa, zato jo je potrebno razredčiti neposredno pred uporabo in nato čim prej porabiti. Vsako neporabljeno NIMBEX raztopino za injiciranje ali infundiranje, ki se jo razredči v tekočini za intravensko uporabo ali ostane v odprti ampuli je potrebno zavreči.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo NIMBEX 5 mg je na voljo škatlicah s petimi ampulami (prozorne, steklene ampule tipa I). Vsaka ampula vsebuje 2,5 ml sterilne raztopine za injiciranje ali infundiranje.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Uporabljajte le jasno in skoraj brezbarvno do blede- ali zelenkastorumenno raztopino. Pred uporabo morate zdravilo vizualno pregledati. Če se je izgled zdravila spremenil ali pa je ampula poškodovana, morate zdravilo zavreči.

Razredčena NIMBEX raztopina za injiciranje ali infundiranje (koncentracije med 0,1 in 2,0 mg/ml) je pri temperaturi od 5 °C do 25 °C fizikalno in kemijsko obstojna najmanj 24 ur v naslednjih tekočinah za intravensko uporabo (tako v vsebnikih iz polivinilklorida (PVC) kot vsebnikih iz polipropilena):

- 0,9-odstotni w/v raztopini natrijevega klorida za intravensko uporabo;
- 5-odstotni w/v raztopini glukoze za intravensko uporabo;

- 4-odstotni w/v raztopini glukoze v 0,18-odstotni w/v raztopini natrijevega klorida za intravensko uporabo;
- 2,5-odstotni w/v raztopini glukoze v 0,45-odstotni w/v raztopini natrijevega klorida za intravensko uporabo.

Ker NIMBEX raztopina za injiciranje ali infundiranje ne vsebuje protimikrobnega konzervansa, jo je kljub temu potrebno razredčiti neposredno pred uporabo in nato čim prej porabiti. Vsako neporabljeno NIMBEX raztopino za injiciranje ali infundiranje je potrebno zavreči.

Dokazano je bilo, da je NIMBEX raztopina za injiciranje ali infundiranje pri mešanju v pogojih, ki so podobni pogojem uporabe v obliki intravenske infuzije preko ipsilon konektorja kompatibilna z naslednjimi zdravili, ki se jih pogosto uporablja med kirurškimi posegi: alfentanil kloridom, droperidolom, fentanilijevim citratom, midazolam kloridom in sufentanilijevim citratom. Če se poleg NIMBEX raztopine za injiciranje ali infundiranje preko istega stalnega venskega katetra ali kanile dajejo še druga zdravila, priporočamo, da se po vsakem dajanju zdravila kateter ali kanila splakne z zadostno količino primerne tekočine za intravensko uporabo, npr. z 0,9-odstotno w/v raztopino natrijevega klorida za intravensko uporabo.

Tako kot pri dajanju drugih zdravil za intravensko uporabo, je tudi po dajanju NIMBEX raztopine za injiciranje ali infundiranje v majhno veno le-to potrebno splakniti s primerno tekočino za intravensko uporabo, npr. z 0,9-odstotno w/v raztopino natrijevega klorida za intravensko uporabo.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/99/01112/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 04.01.1999

Datum zadnjega podaljšanja: 20.08.2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

04.02.2022