

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimbex 2 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
Nimbex Forte 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2 mg/ml: 1 ml sisältää 2,68 mg sisatrakuuribesilaattia vastaten 2 mg sisatrakuuria.
Yksi 2,5 ml:n ampulli sisältää 5 mg sisatrakuuria.
Yksi 5 ml:n ampulli sisältää 10 mg sisatrakuuria.
Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 20 mg sisatrakuuria.
Yksi 25 ml:n ampulli sisältää 50 mg sisatrakuuria.

5 mg/ml: 1 ml sisältää 6,70 mg sisatrakuuribesilaattia vastaten 5 mg sisatrakuuria.
Yksi 30 ml:n lasipullo sisältää 150 mg sisatrakuuria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Liuos on kirkasta, lähes väritöntä, lievästi kellertävää/vihertävänkellertävää. Käytännöllisesti katsoen ilman näkyviä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

Nimbex on keskipitkävaikutteinen, non-depolarisoiva suonensisäisesti annettava lihasrelaksantti.

4.1 Käyttöaiheet

Nimbex-injektioneste on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille ja yli kuukauden ikäisille lapsille kirurgisissa ja muissa toimenpiteissä. Nimbex-injektioneste on myös tarkoitettu käytettäväksi aikuisille, jotka tarvitsevat tehohoitoa. Sitä käytetään yleisanestesian yhteydessä tai tehohoidossa sedaation lisänä, relaksoimaan luustolihasistoa ja mahdollistamaan intubaatio ja mekaaninen hengitys.

4.2 Annostus ja antotapa

Nimbexiä tulee antaa vain anestesiologin tai sellaisen lääkärin toimesta tai valvonnassa, jolla on kokemusta hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden käytöstä ja vaikutuksesta. Hengitysputken asettamista sekä keuhkotuuletuksen ylläpitämistä ja asianmukaista valtimoveren happeuttamista varten tarvittavat laitteistot on oltava saatavilla.

Huom: Nimbexiä ei tule sekoittaa samaan ruiskuun tai antaa samanaikaisesti saman neulan kautta propofoliemulsion tai emäksisten liuosten, kuten tiopentaalin, kanssa. (ks. kohta 6.2.).

Nimbex ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita ja yksi ampulli on tarkoitettu käytettäväksi yhdelle potilaalle.

Monitorointi

Kuten muidenkin hermolihhasliitosta salpaavien aineiden käytön yhteydessä, myös Nimbexin käytön aikana suositellaan hermolihhasliitoksen toiminnan monitorointia annostuksen yksilöllistämiseksi.

Käyttö iv-boluksena

Aikuiset:

Trakeaalinen intubaatio. Suositeltu Nimbex-intubaatioannos aikuisille on 0,15 mg/kg. Tämä annos aikaansaa hyvät tai erinomaiset olosuhteet trakeaalista intubaatiota varten 120 sekunnissa injektion antamisesta propofolianestesiassa.

Suuremmat annokset lyhentävät hermolihhasliitoksen salpautumisen saavuttamiseen kuluvaa aikaa.

Taulukko 1 on yhteenveto keskeisestä farmakodynamiikasta, kun Nimbexiä annettiin annoksina 0,1–0,4 mg/kg terveille aikuispotilaille opioidi- (tiopentaali/fentanyl/midatsolaami) tai propofolianestesian aikana.

Taulukko 1: Farmakodynaamisten tietojen keskiarvot eri sisatrukuuriannoksilla

Nimbex alkuinj. mg/kg	anestesia-muoto	aika 90 % T ₁ * suppressioon (minuuttia)	Aika max T ₁ * suppressioon (minuuttia)	Aika 25 % spont. T ₁ * palautum. (minuuttia)
0,1	opioidi	3,4	4,8	45
0,15	propofoli	2,6	3,5	55
0,2	opioidi	2,4	2,9	65
0,4	opioidi	1,5	1,9	91

* T₁ yksittäisen supistumisen vaste sekä adductor pollicis-lihaksen TOF-vasteen ensimmäinen komponentti ulnaris-hermon supramaksimaalisen sähköstimulaation seurauksena.

Enfluraani- ja isofluraanianestesia voivat pidentää Nimbex-alkuannoksen kliinisesti tehokasta vaikutusaikaa jopa 15 %.

Ylläpito. Hermolihhasliitoksen salpausta voidaan pidentää antamalla Nimbex -ylläpitoannoksia. 0,03 mg/kg:n annos saa aikaan noin 20 lisäminuuttia kliinisesti riittävää lihasrelaksaatiota opioidi- tai propofolianestesiassa.

Tämän jälkeen annettavat ylläpitoannokset eivät pidennä vaikutusta progressiivisesti.

Spontaani palautuminen. Kun spontaani palautuminen lihasrelaksaatiosta on alkanut, nopeus on riippumaton annetusta Nimbex-annoksesta. Opioidi- tai propofolianestesiassa keskimääräiset palautumisajat 25 %:sta 75 %:iin ja 5 %:sta 95 %:iin ovat noin 13 ja 30 minuuttia.

Vaikutuksen kumoaminen. Nimbexillä aikaansaatu hermolihhasliitoksen salpaus voidaan hyvin kumota käyttäen tavanomaisia annoksia antikoliinistereaseja. Keskimääräinen palautumisaika 25 %:sta 75 %:iin on noin 4 minuuttia ja täydelliseen kliiniseen palautumiseen (T₄:T₁ ≥ 0,7) noin 9 minuuttia, kun käytetään vaikutuksen kumoavaa ainetta keskimäärin tilanteessa 10 % T₁.

Annustus lapsipotilaille:

Trakeaalinen intubaatio (lapset iältään 1 kk –12 vuotta): Kuten aikuisille, suositeltu Nimbex-intubaatioannos on 0,15 mg/kg annettuna nopeasti 5-10 sekuntia kestävässä injektiona. Tämä annos aikaansaa hyvät tai erinomaiset olosuhteet trakeaalista intubaatiota varten 120 sekunnissa Nimbex-injektion antamisesta. Tätä annosta koskevat farmakodynaamiset ominaisuudet on kuvattu taulukoissa 2, 3 ja 4.

Nimbexiä ei ole tutkittu intubaatioon ASA III-IV -luokkiin kuuluvilla lapsipotilailla. Nimbexin käytöstä alle 2-vuotiaille lapsipotilailla, joille tehdään pitkäkestoinen tai iso leikkaus, on vain rajoitetusti tietoa.

1 kk–12-vuotiailla lapsilla Nimbexin kliinisesti tehokas aika on lyhyempi ja spontaani palautuminen on nopeampi kuin aikuisilla vastaavissa anestesiaolosuhteissa. Ikäryhmien 1–11 kuukautta ja 1–12 vuotta farmakodynaamisissa profileissa havaittiin pieniä eroja, jotka on esitetty yhteenvetomaisesti taulukoissa 2 ja 3.

Taulukko 2: 1–11 kk:n ikäiset lapset

Nimbex-annos mg/kg	anestesia-muoto	aika 90 % suppressioon (minuuttia)	aika max suppressioon (minuuttia)	aika 25 % spont. T ₁ * palautum. (minuuttia)
0,15	halotaani	1,4	2,0	52
0,15	opioidi	1,4	1,9	47

Taulukko 3: 1–12-vuotiaat lapset

Nimbex-annos mg/kg	anestesia-muoto	aika 90 % suppressioon (minuuttia)	aika max suppressioon (minuuttia)	aika 25 % spont. T ₁ * palautum. (minuuttia)
0,15	halotaani	2,3	3,0	43
0,15	opioidi	2,6	3,6	38

Kun Nimbexiä ei tarvita intubointiin: Alle 0,15 mg/kg:n annosta voidaan käyttää. Farmakodynaamiset ominaisuudet annoksilla 0,08 ja 0,1 mg/kg 2–12-vuotiaille lapsipotilailla on kuvattu taulukossa 4.

Taulukko 4: 2–12 –vuotiaat lapset

Nimbex-annos mg/kg	anestesia-muoto	aika 90 % suppressioon (minuuttia)	aika max suppressioon (minuuttia)	aika 25 % spont. T ₁ palautum. (minuuttia)
0,08	halotaani	1,7	2,5	31
0,1	opioidi	1,7	2,8	28

Nimbexin antoa suksametoniumin jälkeen ei ole tutkittu lapsipotilailla (ks. kohta 4.5.).

Halotaanin voidaan odottaa pidentävän Nimbex-annoksen kliinisesti tehokasta vaikutusaikaa noin 20 %:lla. Nimbexin käytöstä lapsilla muiden halogenoitujen fluorohiilanestesia-aineiden kanssa ei ole tietoja, mutta myös näiden aineiden voidaan olettaa pidentävän Nimbex-annoksen kliinisesti tehokasta vaikutusaikaa.

Ylläpito (2–12-vuotiailla lapsipotilailla). Lihasselaksatiota voidaan pitää yllä antamalla Nimbex-ylläpitoannoksia. 2–12-vuotiailla lapsipotilailla 0,02 mg/kg:n annos saa aikaan noin 9 minuuttia lisää kliinisesti riittävää lihasselaksatiota halotaanianestesian yhteydessä. Tämän jälkeen annettavat ylläpitoannokset eivät pidennä vaikutusta progressiivisesti.

Käytettävissä ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin antaa suositukset ylläpitoannostuksesta alle 2-vuotiaille lapsille. Kuitenkin hyvin rajoitetut tiedot alle 2-vuotiaille lapsilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista antavat aiheen olettaa, että 0,03 mg/kg:n ylläpitoannos saattaa pidentää kliinisesti tehokasta hermolihasliitoksen salpaantumista 25 minuutilla opioidianestesiassa.

Spontaani palautuminen. Kun spontaani palautuminen on alkanut, palautumisnopeus ei ole riippuvainen annetusta Nimbex-annoksesta. Opioidi- tai halotaanianestesiassa keskimääräinen palautumisaika 25 %:sta 75 %:iin on noin 11 minuuttia ja 5 %:sta 95 %:iin noin 28 minuuttia.

Vaikutuksen kumoaminen. Nimbexillä aikaansaatu hermolihasliitoksen salpaus voidaan hyvin kumota käyttäen tavanomaisia annoksia antikoliinesteraseja. Keskimääräinen palautumisaika 25 %:sta 75 %:iin on noin 2 minuuttia ja täydelliseen kliiniseen palautumiseen ($T_4:T_1 \geq 0,7$) noin 5 minuuttia, kun käytetään vaikutuksen kumoavaa ainetta keskimäärin tilanteessa 13 % T_1 .

Käyttö iv-infusiona

Annostus aikuisille ja 2–12-vuotiaille lapsille

Lihasselaksatiota voidaan pitää yllä antamalla Nimbexiä infuusiona. Alkuinfuusionopeudeksi suositellaan 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (0,18 mg/kg/h). Tällä ylläpidetään 89-99 % T_1 suppressiota seuraten spontaanin palautumisen merkkejä. Kun lihasselaksatio on saatu stabiloitua, annoksen 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (0,06-0,12 mg/kg/h) pitäisi useimmilla potilailla riittää ylläpitämään lihasselaksatio tällä tasolla.

Infuusionopeutta voi olla tarve pienentää jopa 40 % silloin, kun sitä annetaan isofluraani- tai enfluraanianestesian yhteydessä (ks. kohta 4.5.).

Infuusionopeus on riippuvainen infuusioliuoksen sisatrukuripitoisuudesta, toivotusta lihasselaksaation asteesta ja potilaan painosta. Taulukko 5 on ohjeellinen laimentamattoman Nimbexin annostelua varten.

Taulukko 5: Nimbex 2 mg/ml:n infuusionopeus

Potilaan paino (kg)	Annos ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)				Infuusionopeus
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/h
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/h
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/h

Tasanopeuksinen jatkuva Nimbex-infuusio ei johda lihasselaksaation progressiiviseen lisääntymiseen tai vähenemiseen. Nimbex-infuusion jälkeen spontaani palautuminen lihasselaksaatiosta etenee samassa ajassa kuin yksittäisen boluksen antamisen jälkeen.

Annostus vastasyntyneille (alle 1 kk)

Nimbexin käyttöä vastasyntyneille ei suositella, koska sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Annostus vanhuksille

Annoksia ei tarvitse muuttaa vanhuksille. Näillä potilailla Nimbexin farmakodynaaminen profiili on samankaltainen kuin nuorilla aikuisilla, mutta kuten muiden lihasrelaksanttien kohdalla, vaikutus saattaa alkaa jonkin verran hitaammin.

Annostus potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Annoksia ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Näillä potilailla Nimbexin farmakodynaaminen profiili on samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali, mutta vaikutus saattaa alkaa jonkin verran hitaammin.

Annostus potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Annoksia ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden maksan toiminta on voimakkaasti heikentynyt. Näillä potilailla Nimbexin farmakodynaaminen profiili on samanlainen kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaali, mutta vaikutus voi alkaa nopeammin.

Annostus potilaille, joilla on sydän/verisuonisairaus

Kun Nimbexiä on annettu sydämen ohitusleikkauksessa nopeana bolusinjektiona (kesto 5 - 10 s) aikuispotilaille, joilla on vakava sydän/verisuonisairaus (New York Heart Association luokka I-III), tähän ei ole liittynyt kliinisesti merkittäviä sydän/verisuoni-vaikutuksia millään tutkitulla annoksella (ad 0,4 mg/kg = 8 x ED₉₅). 0,3 mg/kg ylittävistä annoksista on kuitenkin vain vähän kokemuksia tällä potilasryhmällä.

Nimbexiä ei ole tutkittu lapsilla sydänkirurgiassa.

Annostus tehohoitopotilaille

Nimbexiä voidaan antaa aikuisille tehohoitopotilaille sekä boluksena että infuusiona.

Infuusion alkuannokseksi aikuisille tehohoitopotilaille suositellaan 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/h). Annostarve voi vaihdella paljon eri potilailla ja se voi lisääntyä tai vähentyä ajan kuluessa. Kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen infuusionopeus oli 3 µg/kg/min [vaihteluväli 0,5-10,2 µg/kg/min (0,03-0,6 mg/kg/h)]. Taulukko 6 on ohjeellinen laimentamattoman Nimbex Forten (5 mg/ml) annostelua varten.

Keskimääräinen spontaaniin täydelliseen palautumiseen kuluva aika pitkäaikaisen (jopa 6 päivää kestävä) Nimbex-infuusion jälkeen tehohoitopotilailla oli noin 50 minuuttia.

Taulukko 6: Nimbex Forte 5 mg/ml:n infuusionopeus

Potilaan paino (kg)	Annos (µg/kg/min)				Infuusionopeus
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/h
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/h

Palautuminen lihasrelaksaatiosta ei ole riippuvainen tehohoitopotilaille annetun Nimbex-infuusion kestosta.

4.3 Vasta-aiheet

Nimbex on kontraindisoitu potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä sisatrakuurille, atrakuurille, tai bentseenisulfonihapolle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmisteseen liittyvät erityispiirteet

Sisatrakuuri lamaa hengitysteiden lihakset samoin kuin muut luustolihakset, mutta sillä ei tiedetä olevan vaikutusta tajunnan tasoon tai kipukynnykseen. Nimbexiä tulee antaa potilaalle vain anestesia lääkäriin tai muun lihasrelaksanttien käytön hyvin tuntevan lääkärin toimesta tai valvonnassa. Trakeaaliseen intubaatioon sekä keuhkojen ventilaation ja riittävän hapetuksen ylläpitoon tarvittavien laitteiden on oltava käytettävissä.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Nimbexiä annetaan potilaille, joiden on osoitettu olevan yliherkkiä muille lihasrelaksanteille, koska tutkimuksissa allergisia ristireaktioita on esiintynyt usein (yli 50 %:lla) (ks. kohta 4.3).

Sisatrakuurilla ei ole merkittäviä vagolyttisiä tai ganglioita salpaavia ominaisuuksia. Siten Nimbexillä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta pulssiin eikä se vaikuta estävästi bradykardiaan, jota monet anestesia-aineet ja nervus vaguksen ärsytys leikkauksen aikana aiheuttavat.

Potilaat, joilla on myastenia gravis tai jokin muu hermolihaskuitoksen tauti ovat huomattavasti tavallista herkempiä non-depolarisoiville lihasrelaksanteille. Näille potilaille suositellaan korkeintaan 0,02 mg/kg Nimbex-alkuannosta.

Vakavat happo-emäs ja/tai seerumin elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat lisätä tai vähentää potilaiden herkkyyttä lihasrelaksanteille.

Nimbexin käytöstä alle kuukauden ikäisille vastasyntyneille ei ole tietoa, koska sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Nimbexiä ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut maligni hypertermia. Malignille hypertermialle herkkillä sioilla sisatrakuuri ei laukaissut tätä oireyhtymää.

Sisatrakuuria ei ole tutkittu potilailla, joilla leikkaus suoritetaan hypotermiassa (25 – 28 °C:ssa). Kuten muidenkin hermolihaskuitosta salpaavien aineiden kohdalla, oletetaan, että kirurgian ylläpitoon riittävään relaksaatioon tarvitaan näissä olosuhteissa tavallista alhaisempi infuusionopeus.

Sisatrakuuria ei ole tutkittu palovammapotilailla; kuten muidenkin non-depolarisoivien lihasrelaksanttien kohdalla, myös Nimbexiä annettaessa on otettava huomioon, että sitä voidaan tarvita suurempia annoksia ja vaikutuksen kesto voi olla lyhyempi.

Nimbex on hypotonista, eikä sitä saa antaa verensiirtoon käytettävään infuusioletkuun.

Tehohoitopotilaat:

Koe-eläimillä, joille on annettu suuria annoksia sisatrakuurin ja atrakuurin metaboliittia, laudanosiinia, on havaittu ohimenevää hypotensiota ja joillakin eläinlajeilla aivojen ärsytystä.

Herkimmillä eläinlajeilla näitä vaikutuksia on esiintynyt sellaisilla plasman laudanosiinipitoisuuksilla, joita on mitattu joillakin tehohoitopotilailla pitkäaikaisen atrakuuri-infuusion jälkeen.

Käytettäessä sisatrakuuria laudanosiinipitoisuudet plasmassa ovat noin kolmanneksen siitä kuin atrakuurin käytön yhteydessä, mikä on sopusoinnussa alemman infuusionopeuden kanssa.

Atrakuuria ja muita lääkkeitä saaneiden tehohoitopotilaiden on joskus raportoitu saaneen kouristuksia. Näillä potilailla on yleensä ollut yksi tai useampia sellaisia lääketieteellisiä ongelmia, jotka altistavat kouristuksille (esim. kallonmurtuma, enkefalopatia, aivoödeema, virusenkefaliitti, uremia). Syy-yhteyttä laudanosiiniin ei ole varmistettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monien lääkkeiden on osoitettu vaikuttavan non-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutuksen voimakkuuteen ja/tai keston, mm seuraavien:

Tehoa lisäävä vaikutus:

Anestesia-aineet, kuten enfluraani, isofluraani, halotaani (ks. kohta 4.2) ja ketamiini; muut non-depolarisoivat lihasrelaksantit tai muut lääkkeet, kuten antibiootit (aminoglykosidit, polymyksiinit, spektinomysiini, tetrasykliinit, linkomysiini ja klindamysiini), rytmihäiriölääkkeet (propranololi, kalsiumestäjät, lidokaiini, prokaiiniamidi ja kinidiini), diureetit (furosemidi ja mahdollisesti tiatsidit, mannitoli ja asetatsoliamidi), magnesium ja litiumsuolat sekä ganglioita salpaavat lääkkeet (trimetafaani, heksametoni).

Joskus harvoin tietyt lääkkeet voivat pahentaa latenttia myastenia gravista tai paljastaa sen tai jopa saada aikaan myastenisen oireyhtymän; tästä saattaa seurata lisääntynyt herkkyys non-depolarisoiville lihasrelaksanteille. Tällaisia lääkkeitä ovat erinäiset antibiootit, beetasalpaajat (propranololi, oksprenololi), rytmihäiriölääkkeet (prokaiiniamidi, kinidiini), reumalääkkeet (klorokiini, D-penisillamiini), trimetafaani, klooripromatsiini, steroidit, fenytoiini ja litium.

Suksametonin antaminen pidentämään non-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta saattaa johtaa pidentyneeseen ja monimutkaiseen salpautumiseen, jota voi olla vaikea kumota antikoliinisteraaseilla.

Tehoa vähentävä vaikutus:

Tehon vähenemistä on nähtävissä kroonisen fenytoiinin tai karbamatsepiinin käytön jälkeen.

Hoito antikoliinisteraaseilla, esim. donepetsiililla, jota yleisesti käytetään Alzheimerin taudin hoitoon, voi lyhentää sisatrakuurilla saavutettavaa hermolihasliitoksen salpautumisaikaa ja heikentää sen voimakkuutta.

Ei vaikutusta:

Suksametonin käytöllä ennen Nimbexin antamista ei ole vaikutusta Nimbex-bolusinjektiolla saavutettavan lihasrelaksaation keston eikä se aiheuta tarvetta muuttaa infuusionopeutta.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nimbexin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet ovat riittämättömät, jotta lääkkeen vaikutus voitaisiin arvioida raskauteen, sikiönkehitykseen, synnytykseen ja postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Nimbexiä ei tule käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä erittykö sisatrakuuri tai jokin sen metaboliitti äidinmaitoon.

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Lyhyen puoliintumisajan vuoksi imeväiseen kohdistuvia vaikutuksia ei kuitenkaan ole odotettavissa, mikäli imetys aloitetaan uudelleen sen jälkeen

kun lääkeaineen vaikutukset ovat hävinneet. Varmuuden vuoksi imetys on lopetettava hoidon ajaksi, ja imetystä on suositeltavaa välttää sisatrakuurin viiden puoliintumisajan verran eli kunnes viimeisestä annoksesta tai sisatrakuuri-infuusion päättymisestä on kulunut noin 3 tuntia.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Varoitus ei ole relevantti Nimbexin käytön yhteydessä. Nimbexiä käytetään aina yleisanestesian liitännäishoitona, joten on huomioitava tavanomaiset yleisanestesiaan liittyvät varotoimet.

4.8 Haittavaikutukset

Määriteltäessä haittavaikutusten frekvenssit hyvin yleisistä melko harvinaisiin käytettiin koottuja kliinisiä tutkimuksia. Haittavaikutusten frekvenssit määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

<i>Tiedot kliinisistä tutkimuksista</i>	
<u>Sydän</u>	
Yleinen	Bradykardia
<u>Verisuonisto</u>	
Yleinen	Hypotensio
Melko harvinainen	Ihon punoitus
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>	
Melko harvinainen	Bronkospasmi
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>	
Melko harvinainen	Ihottuma
<i>Tiedot markkinoilletulon jälkeen</i>	
<u>Immuunijärjestelmä</u>	
Hyvin harvinainen	Anafylaktiset reaktiot, anafylaktinen sokki
Vaikeusasteeltaan vaihtelevia anafylaktisia reaktioita, myös anafylaktista sokkia, on havaittu hermolihaskudoksesta salpaavien aineiden antamisen jälkeen. Vaikeita anafylaktisia reaktioita on raportoitu hyvin harvoin potilailla, jotka ovat saaneet Nimbexiä yhdessä yhden tai useamman anestesia-aineen kanssa.	
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	
Hyvin harvinainen	Myopatia, lihasheikkous

Lihasheikkoutta ja/tai myopatiaa on raportoitu vaikeasti sairailta tehohoitopotilailla, jotka ovat saaneet lihasrelaksantteja pitkään. Useimmat näistä potilaista saivat samanaikaisesti kortikosteroideja. Näitä haittavaikutuksia on raportoitu Nimbexin yhteydessä vain harvoin eikä syy-yhteyttä ole osoitettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta – tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Pidentynyt lihasten paralyysi ja sen seuraukset ovat Nimbexin yliannostuksesta odotettavat oireet.

Hoito

On tärkeää ylläpitää mekaanista hengitystä ja hapetusta kunnes spontaani hengitys palaa riittäväälle tasolle. Nukutuksen tulee olla täydellistä, sillä Nimbex ei heikennä tajunnan tasoa. Palautumista voidaan jouduttaa antamalla antikoliiniesteraaseja, silloin kun merkkejä spontaanin palautumisen alkamisesta on havaittavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit, ATC-koodi: M03AC11.

Vaikutusmekanismi

Sisatrakuuri on keskipitkävaikutteinen non-depolarisoiva bentsyyli-isokinolini-lihasrelaksantti.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset lääketutkimukset ovat osoittaneet, että Nimbexin käyttöön ei liity annosriippuvaista histamiinin vapautumista edes käytettäessä 8 x ED₉₅ annoksia.

Sisatrakuuri sitoutuu kolinergisiin reseptoreihin motorisessa päätelevyssä ja kumoaa asettylikoliinin vaikutusta; seurauksena on hermolihasliitoksessa tapahtuvan välityksen kompetitiivinen salpaantuminen. Tämä vaikutus voidaan helposti kumota käyttäen antikoliiniesteraaseja, esim. neostigmiinia tai edrofonia.

Sisatrakuurin ED₉₅ :n (annos joka tarvitaan salpaamaan adductor pollicis-lihaksessa ulnaris-hermon stimulaation seurauksena syntyvä supistumisvaste 95 %:sesti) arvioidaan olevan noin 0,05 mg/kg opioidi (tiopentaali, fentanyl, midatsolaami) -anestesian yhteydessä.

Sisatrakuurin ED₉₅ lapsilla halotaanianestesian yhteydessä on 0,04 mg/kg.

5.2 Farmakokineetiikka

Biotransformaatio/eliminaatio

Sisatrakuuri hajoaa elimistössä fysiologisen pH:n ja lämpötilan vallitessa ns. Hofmann eliminaation (kemiallinen tapahtuma) kautta muodostaen laudanosiinia ja monokvaternaarista akrylaattimetaboliittia. Tämä monokvaternaarinen akrylaatti hydrolysoituu epäspesifisten plasman esteraasien avulla muodostaen monokvaternaarisen alkoholimetaboliitin. Sisatrakuurin eliminaatio on suurelta osin riippumaton elimistöstä, mutta maksa ja munuaiset ovat sen metaboliittien ensisijaisia poistumisteitä.

Näillä metaboliiteilla ei ole lihasrelaksaatiota aikaansaavia vaikutuksia.

Farmakokineetiikka aikuispotilailla

Sisatrakuurin farmakokineetiikka on tutkitulla annosväkillä (0,1 - 0,2 mg/kg, ts. 2 - 4 x ED₉₅) riippumatonta käytetystä annoksesta.

Farmakokineettiset väestötutkimukset vahvistavat nämä tulokset ja laajentavat ne annokseen 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅) saakka. Alla oleva taulukko on yhteenveto farmakokineettisistä parametreista terveille aikuisille leikkauspotilaille annettujen 0,1 ja 0,2 mg/kg Nimbex-annosten jälkeen.

Parametri	Keskimääräisten arvojen ala- ja ylärajat
Puhdistuma	4,7 - 5,7 ml/min/kg
Jakautumistilavuus steady state tilanteessa	121 - 161 ml/kg
Eliminaation puoliintumisaika	22 - 29 min

Farmakokineetiikka vanhuspotilailla

Sisatrakuurin farmakokineetiikassa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja vanhusten ja nuorten aikuisten välillä. Palautumisprofiili on myös samanlainen.

Farmakokineetiikka potilailla, joilla on munuaisten tai maksan toiminnanvaja

Sisatrakuurin farmakokineetiikassa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja vaikeasta munuaisten tai maksan toiminnanvajauksesta kärsivien potilaiden ja terveiden aikuispotilaiden välillä. Myös palautumisprofiilit ovat samanlaiset.

Farmakokineetiikka, kun sisatrakuuri annetaan infuusiona

Sisatrakuurin farmakokineetiikka Nimbex-infusioiden yhteydessä on samanlainen kuin yksittäisten bolusinjektioiden antamisen yhteydessä. Palautuminen Nimbex-infusion jälkeen on riippumaton infuusion kestosta ja on samanlainen kuin yksittäisen bolusinjektion jälkeen.

Farmakokineetiikka tehohoitopotilailla

Sisatrakuurin farmakokineetiikka tehohoitopotilailla, jotka saavat pitkäaikaisia infusioita on samanlainen kuin terveillä aikuisilla leikkauspotilailla, jotka saavat infusioita tai bolusinjektioita. Tehohoitopotilaiden palautuminen Nimbex-infusioiden jälkeen on riippumaton infuusion kestosta.

Metaboliittien pitoisuudet ovat korkeampia sellaisilla tehohoitopotilailla, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta poikkeaa normaalista (ks. kohta 4.4.). Näillä metaboliiteilla ei ole vaikutusta hermolihaskiitos salpaukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Sisatrakuurilla ei ole voitu suorittaa sellaisia akuuttia toksisuutta koskevia tutkimuksia, joilla olisi merkitystä. Oireiden osalta ks. kohta 4.9.

Subakuutti toksisuus

Koirilla ja apinoilla tehdyt kolme viikkoa kestäneet tutkimukset, joissa annettiin toistuvia annoksia sisatrakuuria, eivät osoittaneet merkkejä yhdisteeseen liittyvästä toksisuudesta.

Mutageenisuus

Sisatrakuuri ei ollut mutageeninen *in vitro* mikrobitutkimuksessa, jossa pitoisuus oli ylimmillään 5000 µg/malja.

Rotilla tehdyssä *in vivo* sytogeneettisessä tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä kromosomipoikkeamia s.c.-annoksilla ad 4 mg/kg.

Sisatrakuuri oli mutageeninen *in vitro* hiiren lymfoomasolumutageenisuustutkimuksessa 40 µg/ml ja sen yllätyksillä pitoisuuksilla.

Yksittäinen mutageeninen tulos lääkkeellä, jota käytetään harvoin ja/tai lyhyen ajan, ei liene kliinisesti merkittävä.

Karsinogeenisuus

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu.

Lisääntymistoksisuus

Fertiliteettitutkimuksia ei ole tehty. Lisääntymistutkimukset rotilla eivät ole osoittaneet sisatrakuurilla olevan haitallisia vaikutuksia sikiönkehitykseen.

Paikallinen siedettävyyys

Kaneilla tehty valtimonsisäinen tutkimus osoitti, että Nimbex on hyvin siedettyä. Lääkkeen aiheuttamia muutoksia ei havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentseenisulfonihappoliuos 32 % w/v
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Sisatrakuurin on osoitettu hajoavan nopeammin Ringerin laktaatissa ja Ringerin laktaatissa, johon on lisätty 5 % glukoosia kuin infuusioliuksissa, jotka on lueteltu kohdassa 6.6.

Tästä syystä suositellaan, että näitä Ringerin liuoksia ei käytetä Nimbex-infuusion valmistamisessa.

Koska Nimbex pysyy stabiilina vain happamissa liuoksissa, sitä ei tule sekoittaa samassa ruiskussa tai antaa samanaikaisesti tai saman neulan kautta emäksisten liuosten, kuten natriumtiopentaalin, kanssa. Nimbex ei sovi käytettäväksi yhdessä ketorolaakki-trometamolin tai injisoitavan propofoliemulsion kanssa.

6.3 Kesto aika

Kesto aika ennen laimentamista: 2 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen valmiste säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina ainakin 24 tuntia 5 °C:ssa ja 25 °C:ssa (ks. kohta 6.6).

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, mikäli käyttökuntoon saattaminen ei ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ohjeet laimennetun lääkevalmisteen säilytyksestä, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Nimbex 2 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

5 x 2,5 ml

5 x 5 ml

5 x 10 ml

2 x 25 ml

Tyyppin I kirkas lasiampulli.

Nimbex Forte 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

1 x 30 ml

Tyyppin I kirkas lasipullo, jossa on kumikorkki.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi yhdellä käyttökerralla. Vain kirkasta ja melkein väritöntä tai hieman kellertävää/vihertävänkellertävää liuosta tulee käyttää. Valmiste tulee tarkistaa visuaalisesti ennen käyttöä. Jos liuoksen ulkonäössä todetaan muutosta tai jos ampulli/lasipullo on rikkoutunut, se täytyy hävittää. Injektio-pullo on otettava pois jääkaapista ja sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen neulan asettamista pulloon.

Laimennettuna pitoisuuteen 0,1 - 2 mg/ml Nimbex on fysikaalisesti ja kemiallisesti käyttökelpoista 24 tuntia kun se säilytetään 5 - 25 °C:ssa. Laimennukseen tulee käyttää seuraavia infuusioliuoksia joko polyvinylikloridi- tai polypropyleenipusseissa:

NaCl (0,9 % w/v)
Glukoosi (5 % w/v)
NaCl (0,18 % w/v) + Glukoosi (4 % w/v)
NaCl (0,45 % w/v) + Glukoosi (2,5 % w/v)

Koska valmiste ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita, laimennus tulee tehdä välittömästi ennen käyttöä. Jos tämä ei ole mahdollista, laimennettu liuos tulee säilyttää kohdassa 6.3 annetun ohjeistuksen mukaisesti.

Nimbexin on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien leikkausten yhteydessä yleisesti käytettävien lääkkeiden kanssa, kun se on sekoitettu niihin olosuhteissa, jotka simuloivat sen antamista sivukanyylin kautta juoksevaan iv-infuusion: alfentanilihydrokloridi, droperidoli, fentanylisitraatti, midatsolaamihydrokloridi ja sufentaniilisitraatti.

Kun muita lääkkeitä annetaan saman kiinteän neulan tai kanyylin kautta kuin Nimbexiä, suositellaan, että kukin lääke huuhdellaan riittäväällä volyymillä sopivaa iv-nestettä, esim NaCl (0,9 % w/v).

Annettaessa Nimbexiä pieneen suoneen, se tulee huuhdella soveltuvalla iv-nesteellä, esim. NaCl (0,9 % w/v), kuten muutkin suonensisäisesti annosteltavat lääkkeet.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Nimbex 2 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
Ampullin avausohjeet (soveltuvat vain 2 mg/ml ampullille)

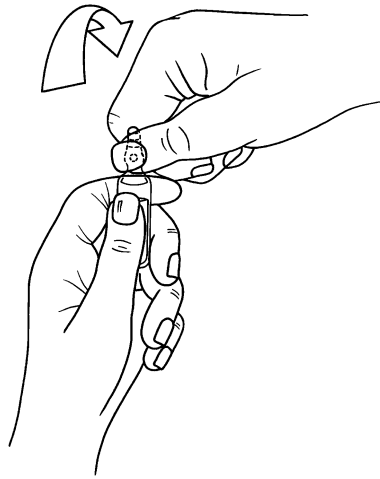
Ampulleissa on ns. OPC (One Point Cut) -avausmekanismi ja ne on avattava seuraavasti:

- Pidä kädellä kiinni ampullin alaosasta kuten kuvassa 1.
- Laita toinen käsi ampullin yläosaan peukalo värillisen pisteen päälle ja katkaise ampullin kaula kuten kuvassa 2.



Kuva 1

Kuva 2



7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2 mg/ml: 12192
5 mg/ml: 12193

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.1.1996/6.8.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.09.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nimbex 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Nimbex Forte 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2 mg/ml: 1 ml innehåller 2,68 mg cisatrakuriumbesilat motsvarande 2 mg cisatrakurium.
En 2,5 ml ampull innehåller 5 mg cisatrakurium.
En 5 ml ampull innehåller 10 mg cisatrakurium.
En 10 ml ampull innehåller 20 mg cisatrakurium.
En 25 ml ampull innehåller 50 mg cisatrakurium.

5 mg/ml: 1 ml innehåller 6,70 mg cisatrakuriumbesilat motsvarande 5 mg cisatrakurium.
En 30 ml glasflaska innehåller 150 mg cisatrakurium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, nästan färglös, svagt gul/gulgrön lösning. Praktiskt taget fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

Nimbex är ett icke-depolariserande muskelavslappande medel med medellång effektduration avsedd för intravenös administrering.

4.1 Terapeutiska indikationer

Nimbex injektionsvätska är avsedd för användning vid kirurgiska och andra procedurer hos vuxna och barn som är en månad eller äldre. Nimbex injektionsvätska är också avsedd för användning hos vuxna som behöver intensivvård. Nimbex används vid generell anestesi eller som adjuvans till sedering vid intensivvård, för att relaxera skelettmuskulatur och möjliggöra intubering och mekanisk ventilation.

4.2 Dosering och administreringsätt

Nimbex ska endast administreras av eller under överinseende av en anestesilog eller en läkare med erfarenhet av användning och effekter av neuromuskulärt blockerande medel. Utrustning för endotrakeal intubering samt upprätthållande av lungventilation och adekvat arteriell syrsättning måste finnas tillgänglig.

Obs: Nimbex ska inte blandas i samma spruta eller ges samtidigt via samma nål som propofolemulsion eller alkaliska lösningar som tiopental (se avsnitt 6.2).

Nimbex innehåller inga antimikrobiella konserveringsmedel och en ampull är avsedd för en patient.

Övervakning

Liksom vid användning av andra neuromuskulärt blockerande medel rekommenderas även vid användning av Nimbex övervakning av den neuromuskulära funktionen så att dosbehovet kan individanpassas.

Intravenös bolusinjektion

Vuxna:

Trakeal intubering. Rekommenderad intuberingsdos av Nimbex för vuxna är 0,15 mg/kg. Denna dos ger goda till utmärkta betingelser för trakeal intubering 120 sekunder efter injektion vid narkos med propofol.

Högre doser ger snabbare tillslag av neuromuskulär blockad.

Tabell 1 sammanfattar den centrala farmakodynamiken vid administrering av Nimbex i dosintervallet 0,1–0,4 mg/kg till friska vuxna under opioid- (tiopental/fentanyl/midazolam) eller propofolanestesi.

Tabell 1: Genomsnittliga farmakodynamiska data vid olika doser av cisatrakurium

Initial inj. av Nimbex mg/kg	Typ av anestesi	Tid till 90 % T ₁ *-blockad (minuter)	Tid till maximal T ₁ *-blockad (minuter)	Tid till 25 % spontan T ₁ *-återhämtning (minuter)
0,1	opioid	3,4	4,8	45
0,15	propofol	2,6	3,5	55
0,2	opioid	2,4	2,9	65
0,4	opioid	1,5	1,9	91

* T₁ Single Twitch-respons samt första komponenten av TOF-respons hos adductor pollicismuskeln efter supramaximal elektrisk stimulering av ulnarnerven.

Enfluran- och isoflurananestesi kan ge upp till 15 % längre kliniskt adekvat effektduration av en initial dos av Nimbex.

Underhåll. Den neuromuskulära blockaden kan förlängas med underhållsdoser av Nimbex. En dos om 0,03 mg/kg förlänger den kliniskt adekvata muskelrelaxationen med cirka 20 minuter under opioid- eller propofolanestesi.

Ytterligare underhållsdoser ger inte progressiv förlängning av effektdurationen.

Spontan återhämtning. Så snart spontan återhämtning från muskelrelaxationen påbörjats är hastigheten oberoende av den givna dosen av Nimbex. Under opioid- och propofolanestesi är genomsnittstiderna från 25 till 75 % och från 5 till 95 % återhämtning cirka 13 respektive 30 minuter.

Reversering. Den neuromuskulära blockaden efter administrering av Nimbex kan lätt hävas med standarddoser av kolinesterashämmare. Genomsnittstiden från 25 till 75 % återhämtning och till fullständig klinisk återhämtning (T₄:T₁ ≥ 0,7) är cirka 4 respektive 9 minuter efter administrering av reverserande läkemedel vid ett medelvärde av 10 % T₁-återhämtning.

Dosering till barn:

Trakeal intubering (barn från 1 månad–12 år): Liksom för vuxna är den rekommenderade dosen Nimbex för intubering 0,15 mg/kg, snabbt administrerad som injektion under 5–10 sekunder. Denna dos ger goda till utmärkta betingelser för trakeal intubering 120 sekunder efter administrering av Nimbex. Farmakodynamiska data för denna dos återges i tabell 2, 3 och 4.

Nimbex har inte studerats med avseende på intubering av barn i ASA-klass III–IV. Det finns begränsade data från användning av Nimbex till barn under 2 år som genomgår långvarig eller stor operation.

Hos barn i åldern 1 månad till 12 år har Nimbex kortare kliniskt adekvat effektduration och snabbare spontan återhämtningsprofil än hos vuxna under motsvarande anestesiförhållanden. Små skillnader i den farmakodynamiska profilen sågs mellan åldersgrupperna 1–11 månader och 1–12 år; dessa sammanfattas i tabellerna 2 och 3.

Tabell 2: Barn 1–11 månader

Nimbex-dos mg/kg	Typ av anestesi	Tid till 90 % blockad (minuter)	Tid till maximal blockad (minuter)	Tid till 25 % spontan T ₁ *-återhämtning (minuter)
0,15	halotan	1,4	2,0	52
0,15	opioid	1,4	1,9	47

Tabell 3: Barn 1–12 år

Nimbex-dos mg/kg	Typ av anestesi	Tid till 90 % blockad (minuter)	Tid till maximal blockad (minuter)	Tid till 25 % spontan T ₁ *-återhämtning (minuter)
0,15	halotan	2,3	3,0	43
0,15	opioid	2,6	3,6	38

Om Nimbex inte behövs vid intubering: En lägre dos än 0,15 mg/kg kan ges. Farmakodynamiska data för doserna 0,08 och 0,1 mg/kg till barn i åldern 2–12 år återges i tabell 4.

Tabell 4: Barn 2–12 år

Nimbex-dos mg/kg	Typ av anestesi	Tid till 90 % blockad (minuter)	Tid till maximal blockad (minuter)	Tid till 25 % spontan T ₁ återhämtning (minuter)
0,08	halotan	1,7	2,5	31
0,1	opioid	1,7	2,8	28

Administrering av Nimbex efter suxameton har inte studerats på barn (se avsnitt 4.5).

Halotan kan förväntas förlänga klinisk effektduration av Nimbex med cirka 20 %. Information saknas om användning av Nimbex till barn under anestesi med andra halogenerade fluorkolanestetika, men dessa medel kan också förväntas förlänga den kliniska effektdurationen av en dos av Nimbex.

Underhållsdosering (barn 2–12 år). Muskelrelaxationen kan upprätthållas med underhållsdoser av Nimbex. Hos barn i åldern 2–12 år ger en dos om 0,02 mg/kg ca 9 minuters förlängning av kliniskt

adekvat muskelrelaxation under halotananestesi. Upprepade underhållsdoser ger inte progressiv förlängning av effekten.

Data är otillräckliga för att ge en specifik rekommendation för underhållsdosering till barn under 2 år. Dock tyder ytterst begränsade data från kliniska prövningar med barn under 2 år på att en underhållsdos på 0,03 mg/kg kan förlänga klinisk effektiv neuromuskulär blockad med 25 minuter under opioidanestesi.

Spontan återhämtning. Så snart återhämtning från den neuromuskulära blockaden kommit igång är återhämtningstakten oberoende av den givna dosen av Nimbex. Under opioid- eller halotananestesi är genomsnittstiden från 25 till 75 % och 5 till 95 % återhämtning ca 11 respektive 28 minuter.

Reversering. Den neuromuskulära blockaden efter administrering av Nimbex kan lätt hävas med standarddoser av kolinesterashämmare. Genomsnittstiden från 25 till 75 % återhämtning och till fullständig klinisk återhämtning ($T_4:T_1 \geq 0,7$) är cirka 2 respektive 5 minuter efter administrering av reverserande läkemedel vid ett medelvärde av 13 % T_1 -återhämtning.

Administrering som intravenös infusion

Dosering till vuxna och barn 2–12 år

Muskelrelaxationen kan upprätthållas med infusion av Nimbex. En initial infusionshastighet om 3 mikrogram/kg/min (0,18 mg/kg/h) rekommenderas för att upprätthålla en 89–99 % T_1 -blockad med övervakning av tecken på spontan återhämtning. När muskelrelaxationen har stabiliserats bör en infusionshastighet om 1–2 mikrogram/kg/min (0,06–0,12 mg/kg/h) räcka till för att upprätthålla muskelrelaxationen på denna nivå hos de flesta patienter.

Minskning av infusionshastigheten med upp till 40 % kan krävas när Nimbex ges under isofluran- eller enfluraneanestesi (se avsnitt 4.5).

Infusionshastigheten är beroende av koncentrationen av cisatrakurium i infusionslösningen, önskad grad av muskelrelaxation samt patientens kroppsvikt. Tabell 5 ger riktlinjer för dosering av outspätt Nimbex.

Tabell 5: Nimbex 2 mg/ml infusionshastighet

Patientens kroppsvikt (kg)	Dos (mikrogram/kg/min)				Infusionshastighet
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/h
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/h
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/h

Kontinuerlig infusion av Nimbex med konstant hastighet leder varken till progressiv ökning eller minskning av muskelrelaxation. Spontan återhämtning från muskelrelaxation efter avslutad infusion av Nimbex sker inom samma tid som efter en enstaka bolusinjektion.

Dosering till nyfödda barn (under 1 månad)

Behandling av nyfödda med Nimbex rekommenderas inte eftersom inga undersökningar har gjorts i denna patientpopulation.

Dosering till äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter. Den farmakodynamiska profilen för Nimbex hos dessa patienter är likartad den hos yngre vuxna patienter, men i likhet med andra muskelaxerande medel kan effekten sätta in något långsammare.

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Den farmakodynamiska profilen för Nimbex hos dessa patienter är likartad den hos patienter med normal njurfunktion, men effekten kan sätta in något långsammare.

Dosering till patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Den farmakodynamiska profilen för Nimbex hos dessa patienter är densamma som den hos patienter med normal leverfunktion, men effekten kan sätta in snabbare.

Dosering till patienter med kardiovaskulär sjukdom

När Nimbex har getts som snabb bolusinjektion (under 5–10 sekunder) till vuxna patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom (New York Heart Association klass I–III) vid bypassoperation av koronarkärlen har detta inte medfört kardiovaskulära effekter av klinisk betydelse vid någon av de undersökta doserna (ad 0,4 mg/kg [8 x ED₉₅]). Erfarenheten är dock begränsad för doser över 0,3 mg/kg till dessa patienter.

Nimbex har inte undersökts på barn vid hjärtkirurgi.

Dosering till intensivvårdspatienter

Nimbex kan ges både som bolus och som infusion till vuxna intensivvårdspatienter.

En initial infusionsdos om 3 mikrogram/kg/min (0,18 mg/kg/h) rekommenderas för vuxna intensivvårdspatienter. Olika patienters dosbehov kan variera mycket och kan öka eller minska över tid. I kliniska prövningar var den genomsnittliga infusionshastigheten 3 mikrogram/kg/min (intervall: 0,5–10,2 mikrogram/kg/min [0,03–0,6 mg/kg/h]). Tabell 6 ger riktlinjer för dosering av outspätt Nimbex Forte (5 mg/ml).

Genomsnittstiden till fullständig spontan återhämtning efter långtidsinfusion (upp till 6 dagar) av Nimbex till intensivvårdspatienter var ca 50 minuter.

Tabell 6: Nimbex Forte 5 mg/ml infusionshastighet

Patientens kroppsvikt (kg)	Dos (mikrogram/kg/min)				Infusionshastighet
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/h
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/h

Återhämtningen efter muskelrelaxationen är oberoende av infusionstiden för intensivvårdspatienter.

4.3 Kontraindikationer

Nimbex är kontraindicerat hos patienter som är överkänsliga mot cisatrakurium, atrakurium eller bensensulfonsyra.

4.4 Varningar och försiktighet

Produktspecifika egenskaper

Cisatrakurium förlamar andningsmuskulatur liksom annan skelettmuskulatur, men har ingen känd effekt på medvetandenivå eller smärtröskel. Nimbex ska endast administreras av eller under överinseende av en anestesilog eller annan läkare med god kännedom om muskelrelaxerande medel. Utrustning för trakeal intubering och upprätthållande av lungventilation och adekvat syrsättning ska finnas tillgänglig.

Försiktighet ska iaktas när Nimbex ges till patienter med påvisad överkänslighet mot andra muskelrelaxerande medel eftersom allergiska korsreaktioner ofta har förekommit (hos mer än 50 %) (se avsnitt 4.3).

Cisatrakurium har ingen påtaglig vagolytisk eller ganglieblockerande effekt. Således har Nimbex inte någon kliniskt betydelsefull effekt på hjärtfrekvensen och motverkar därför inte den bradykardi som orsakas av många anestetika och vagusstimulering under kirurgi.

Patienter med myasthenia gravis eller någon annan neuromuskulär sjukdom är märkbart känsligare än vanligt för icke-depolariserande muskelrelaxantia. En initialdos om högst 0,02 mg/kg rekommenderas för dessa patienter.

Svåra syra-bas- och/eller elektrolytrubbningar kan öka eller minska patientens känslighet för muskelrelaxerande medel.

Information om användning av Nimbex till nyfödda barn under 1 månad saknas eftersom det inte har undersökts i denna patientgrupp.

Nimbex har inte studerats hos patienter som har haft malign hypertermi. Hos svin med känslighet för malign hypertermi har cisatrakurium inte utlöst detta syndrom.

Cisatrakurium har inte undersökts hos patienter som opereras under hypotermi (25–28 °C). Liksom med andra neuromuskulärt blockerande medel antas det att en lägre infusionshastighet krävs under dessa förhållanden för att upprätthålla adekvat relaxation för kirurgi.

Cisatrakurium har inte undersökts hos brännskadade patienter, men i likhet med andra icke-depolariserande muskelrelaxantia ska det beaktas att högre doser kan behövas och att effektdurationen kan vara kortare vid administrering av Nimbex.

Nimbex är hypotont och får inte ges via samma infartsväg som blodtransfusion.

Intensivvårdspatienter:

Vid administrering av höga doser till laboratoriedjur har laudanosin, en metabolit till cisatrakurium och atrakurium, associerats med övergående hypotension och hos en del djurarter med cerebrala exciterande effekter.

Hos de känsligaste djurarterna uppträdde dessa effekter vid plasmakoncentrationer av laudanosin som motsvarar de koncentrationer som uppmätts hos vissa intensivvårdspatienter efter långvarig infusion av atrakurium.

Eftersom cisatrakurium kräver lägre infusionshastighet, är plasmakoncentrationen av laudanosin cirka en tredjedel av den koncentration som uppnås efter infusion med atrakurium.

Det finns enstaka rapporter om kramper hos intensivvårdspatienter som har fått atrakurium och andra läkemedel. Dessa patienter har vanligen haft ett eller flera medicinska problem som predisponerar för kramper (t.ex. skallfraktur, encefalopati, hjärnödem, virusencefalit eller uremi). Något orsakssamband med laudanosin har inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Många läkemedel har visat sig inverka på graden av och/eller durationen av effekt hos icke-depolariserande neuromuskulära blockerare, bl.a. följande:

Förstärkt effekt:

Anestetika såsom enfluran, isofluran, halotan (se avsnitt 4.2) och ketamin; andra icke-depolariserande muskelrelaxantia eller andra läkemedel såsom antibiotika (aminoglykosider, polymyxiner, spektinomycin, tetracykliner, linkomycin och klindamycin), antiarytmika (propranolol, kalciumantagonister, lidokain, prokainamid och kinidin), diuretika (furosemid och möjligen även tiazider, mannitol och acetazolamid), magnesium- och litiumsalter samt ganglieblockerande medel (trimetafan, hexametonium).

I sällsynta fall kan vissa läkemedel förvärra eller utlösa latent myasthenia gravis eller direkt utlösa ett myasteniskt syndrom och detta kan leda till ökad känslighet för icke-depolariserande muskelrelaxantia. Sådana läkemedel innefattar olika antibiotika, betablockerare (propranolol, oxprenolol), antiarytmika (prokainamid, kinidin), antireumatika (klorokin, D-penicillamin), trimetafan, klorpromazin, steroider, fenytoin och litium.

Administrering av suxameton för att förlänga effekten av icke-depolariserande muskelrelaxantia kan leda till en långvarig komplex blockad som kan vara svår att reversera med kolinesterashämmare.

Minskad effekt:

Minskad effekt ses vid föregående kronisk administrering av fenytoin eller karbamazepin.

Behandling med kolinesterashämmare, t.ex. donepezil som ofta används vid behandling av Alzheimers sjukdom, kan förkorta effektdurationen och sänka graden av neuromuskulär blockad med cisatrakurium.

Ingen effekt:

Föregående administrering av suxameton påverkar inte durationen av muskelrelaxation av bolusinjektion med Nimbex och inte heller krävs någon justering av infusionshastigheten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data om behandling med Nimbex under graviditet är otillräckliga. Data från djurstudier är ofullständiga med avseende på effekter under graviditet, fosterutveckling, förlossning och postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

Nimbex ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om cisatrakurium eller någon av dess metaboliter utsöndras i modersmjölk.

Risker för barn som ammas kan inte uteslutas. På grund av den korta halveringstiden förväntas dock inga effekter på barn som ammas om amningen återupptas efter att läkemedlets effekter har försvunnit. För säkerhets skull ska amning avbrytas under behandlingen och det rekommenderas att amning undviks under fem halveringstider för cisatrakurium, eller cirka 3 timmar efter avslutad infusion med cisatrakurium.

Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Denna varning är inte relevant för användning av Nimbex. Nimbex används alltid som adjuvans till allmän anestesi och därför gäller sedvanliga försiktighetsåtgärder för allmän anestesi.

4.8 Biverkningar

Samlade kliniska prövningar har använts för att bestämma frekvenserna av mycket vanliga till mindre vanliga biverkningar. Frekvensintervallen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

<i>Information från kliniska prövningar</i>	
<u>Hjärtat</u>	
Vanliga	Bradykardi
<u>Blodkärl</u>	
Vanliga	Hypotension
Mindre vanliga	Hudrodnad
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	
Mindre vanliga	Bronkospasm
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	
Mindre vanliga	Utslag
<i>Information efter marknadsintroduktion</i>	
<u>Immunsystemet</u>	
Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock
Anafylaktiska reaktioner av varierande svårighetsgrad, även anafylaktisk chock, har observerats efter tillförelse av läkemedel för neuromuskulär blockad. Svåra anafylaktiska reaktioner har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som fått Nimbex i kombination med ett eller flera anestetika.	
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	

Mycket sällsynta	Myopati, muskelsvaghet
Muskelsvaghet och/eller myopati efter långvarig användning av muskelrelaxantia har rapporterats hos svårt sjuka intensivvårdspatienter. De flesta av dessa patienter fick samtidig behandling med kortikosteroider. Dessa biverkningar har rapporterats med Nimbex endast i sällsynta fall och något kausalsamband har inte fastställts.	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom

Långvarig muskelparalys och dess konsekvenser är förväntade symtom på överdosering av Nimbex.

Behandling

Det är viktigt att upprätthålla mekanisk ventilation och syresättning tills adekvat spontanandning återkommer. Fullständig anestesi krävs eftersom medvetandet inte nedsätts av Nimbex. Återhämtningen kan påskyndas genom administrering av kolinesterashämmare så snart tecken på spontan återhämtning blir märkbara.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Perifert verkande muskelavslappnande medel, ATC-kod: M03AC11.

Verkningsmekanism

Cisatrakurium är ett icke-depolariserande muskelavslappnande medel av bensylisokinolintyp med medellång effektduration.

Farmakodynamisk effekt

Kliniska prövningar har visat att användning av Nimbex inte ger upphov till dosberoende histaminfrisättning i doser upp till 8 x ED₉₅.

Cisatrakurium binder till kolinerga receptorer på den motoriska ändplattan, vilket antagoniserar effekten av acetylkolin och resulterar i en kompetitiv blockad av neuromuskulär impulsöverföring. Denna effekt kan lätt reverseras av kolinesterashämmare såsom neostigmin eller edrofonium.

ED₉₅ (den dos som krävs för att uppnå 95 % hämning av muskelryckning i adductor pollicis vid stimulering av ulnarnerven) för cisatrakurium uppskattas vara cirka 0,05 mg/kg under opioidanestesi (tiopental, fentanyl, midazolam).

ED₉₅ för cisatrakurium hos barn under halotananestesi är 0,04 mg/kg.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Metabolism/eliminering

Nedbrytningen av cisatrakurium i kroppen sker vid fysiologisk pH och temperatur genom Hofmanneliminering (en kemisk process) varvid laudanosin och den monokvartära akrylatmetaboliten bildas. Den monokvartära akrylatmetaboliten hydrolyseras genom inverkan av ospecifika plasmaesteraser till en monokvartär alkoholmetabolit. Elimineringen av cisatrakurium är i huvudsak oberoende av organfunktion men lever och njurar är primära eliminationsvägar för metaboliterna.

Dessa metaboliter saknar muskelrelaxerande effekter.

Farmakokinetik hos vuxna patienter

Farmakokinetiken för cisatrakurium är oberoende av dosen inom det undersökta intervallet (0,1–0,2 mg/kg, dvs. 2–4 gånger ED₉₅).

Farmakokinetiska populationsundersökningar bekräftar dessa resultat och utvidgar dem till dosen 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). Farmakokinetiska parametrar efter doser om 0,1 och 0,2 mg/kg administrerade till friska vuxna kirurgipatienter sammanfattas i nedanstående tabell.

Parameter	Medelvärdesintervall
Clearance	4,7–5,7 ml/min/kg
Distributionsvolym vid steady state	121–161 ml/kg
Halveringstid för eliminering	22–29 min

Farmakokinetik hos äldre patienter

Det finns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för cisatrakurium mellan äldre och yngre vuxna patienter. Även återhämtningsprofilen är densamma.

Farmakokinetik hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Det finns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för cisatrakurium mellan patienter med svår njur- eller leversvikt och friska vuxna patienter. Även återhämtningsprofilerna är densamma.

Farmakokinetik vid infusion

Farmakokinetiken för cisatrakurium vid infusioner med Nimbex är likartad den efter enstaka bolusinjektioner. Återhämtningsprofilen efter infusion av Nimbex är oberoende av infusionens duration och likartad den efter en enstaka bolusinjektion.

Farmakokinetik hos intensivvårdspatienter

Farmakokinetiken för cisatrakurium hos intensivvårdspatienter som behandlas med infusioner under lång tid är likartad den hos friska vuxna kirurgipatienter som får infusion eller bolusinjektion. Återhämtningsprofilen efter infusion av Nimbex till intensivvårdspatienter är oberoende av infusionens duration.

Koncentrationen av metaboliter är högre hos intensivvårdspatienter med onormal njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.4). Dessa metaboliter bidrar inte till neuromuskulär blockad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Meningsfulla studier avseende akut toxicitet med cisatrakurium har inte varit möjliga att genomföra. Beträffande symtom, se avsnitt 4.9.

Subakut toxicitet

Studier med upprepad administrering av cisatrakurium till hundar och apor under tre veckor påvisade inga substansrelaterade toxiska fynd.

Mutagenicitet

Cisatrakurium var inte mutagent i ett mikrobiellt *in vitro*-test i koncentrationer upp till 5 000 mikrogram/platta.

I en cytogenetisk *in vivo*-studie på råttor sågs inga väsentliga kromosomavvikelser vid subkutana doser upp till 4 mg/kg.

Cisatrakurium var mutagent i ett mutagenicitetstest *in vitro* på muslymfomceller vid koncentrationer om 40 mikrogram/ml och däröver.

Ett enstaka mutagent resultat med ett läkemedel som används sällan och/eller under en kort tid torde inte vara kliniskt signifikant.

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

Reproduktionstoxicitet

Fertilitetsstudier har inte utförts. Reproduktionsstudier på råttor har inte visat på någon negativ effekt av cisatrakurium på fosterutveckling.

Lokal tolerans

En intraarteriell studie på kaniner visade att Nimbex tolereras väl och inga läkemedelsrelaterade förändringar sågs.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensensulfonsyralösning 32 % w/v
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Nedbrytning av cisatrakurium har visats ske snabbare i Ringers laktat samt i Ringers laktat med 5 % glukos än i de infusionslösningar som anges i avsnitt 6.6.

Därför rekommenderas inte dessa Ringer-lösningar för beredning av Nimbex-infusioner.

Eftersom Nimbex är stabilt endast i sura lösningar ska det inte blandas i samma spruta eller administreras samtidigt eller genom samma nål som alkaliska lösningar, som t.ex. tiopentalnatrium. Nimbex är inte kompatibelt med ketorolak-trometamol eller propofolemulsion för injektion.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet före spädning: 2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har påvisats i minst 24 timmar vid förvaring vid 5 °C och 25 °C (se avsnitt 6.6).

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2–8 °C om inte beredning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Nimbex 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

5 x 2,5 ml

5 x 5 ml

5 x 10 ml

2 x 25 ml

Ampull av klart glas typ I.

Nimbex Forte 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

1 x 30 ml

Flaska av klart glas typ I med gummipropp.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten är avsedd för engångsbruk. Använd endast klar och nästan färglös till svagt gul/gulgrön lösning. Produkten ska kontrolleras visuellt före användning. Om lösningens utseende har förändrats eller ampullen/glasflaskan är skadad ska den kasseras. Injektionsflaskan ska tas ut ur kylskåpet och låta den uppnå rumstemperatur innan nålen sätts in i injektionsflaskan.

Utspätt till koncentrationen 0,1–2 mg/ml är Nimbex kemiskt och fysikaliskt stabilt under minst 24 timmar vid 5–25 °C. Spädning ska utföras med följande infusionslösningar förpackade i antingen PVC- eller polypropenpåsar:

NaCl (0,9 % w/v)

Glukos (5 % w/v)

NaCl (0,18 % w/v) + Glukos (4 % w/v)

NaCl (0,45 % w/v) + Glukos (2,5 % w/v)

Eftersom produkten inte innehåller antimikrobiella konserveringsmedel ska spädning ske omedelbart före bruk, men om detta inte är möjligt kan den utspädda lösningen förvaras enligt föreskrifterna i avsnitt 6.3.

Nimbex har visats vara kompatibel med följande i kirurgiska sammanhang vanliga läkemedel, när det blandats med dessa läkemedel vid förhållanden som simulerar administrering till en pågående intravenös infusion via en Y-port: alfentanilhydroklorid, droperidol, fentanylcitrat, midazolamhydroklorid och sufentanilcitrat.

När andra läkemedel ges via samma venkateter eller kanyl som Nimbex rekommenderas spolning med lämplig infusionslösning i adekvat mängd, t.ex. natriumklorid (0,9 % w/v), mellan respektive läkemedel.

När Nimbex administreras i en liten ven ska det sköljas in med hjälp av lämplig infusionslösning, t.ex. NaCl (0,9 % w/v), liksom för andra intravenösa läkemedel.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Nimbex 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

Instruktioner för att öppna ampullerna (endast för 2 mg/ml ampuller)

Ampullerna har s.k. OPC (One Point Cut) öppningsmekanism och ska öppnas på följande sätt:

- Fatta tag med ena handen om nedre delen av ampullen (bild 1).
- Placera andra handen på ampullens översta del med tummen över den färgade punkten och bryt ampullens hals (bild 2).

Bild 1

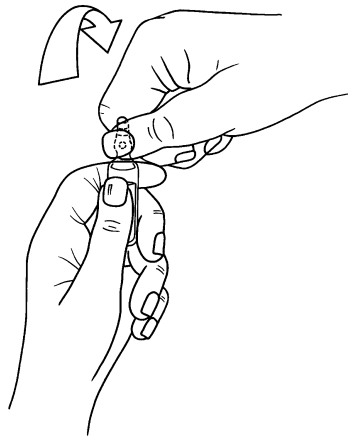
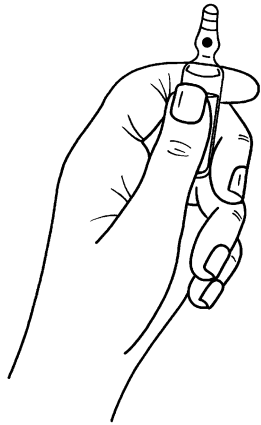


Bild 2

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg/ml: 12192
5 mg/ml: 12193

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

8.1.1996/6.8.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.09.2022