

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. Hengityspotken 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 sisatrakuuriannoksilla

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 antikoliinesteraseja. Keskimääräinen palautumisaika 25 % :sta 75 % :iin on noin 4 minuuttia ja täydelliseen kliniseen palautumiseen (T₄:T₁ ≥ 0,7) noin 9 minuuttia, kun käytetään vaikutuksen kumoavaa ainetta keskimäärin tilanteessa 10 % T₁.

Annostus lapsipotilaille:

Trakeaalinen intubaatio (lapset iältään 1 kk –12 vuotta): Kuten aikuisille, suositeltu Nimbex-intubaatioannos on 0,15 mg/kg annettuna nopeasti 5-10 sekuntia kestäväenä 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 lapsipotilaille, 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 profiileissa 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 lapsipotilaille 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). Lihasselaksaatiota voidaan pitää yllä antamalla Nimbex-ylläpitoannoksia. 2–12 vuotiailla lapsipotilailla 0,02 mg/kg:n annos saa aikaan noin 9 minuuttia lisää kliinisesti riittävää lihasrelaksaatiota 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-vuotiailla lapsilla tehdyistä kliinisistä

tutkimuksista antavat aiheen olettaa, että 0,03 mg/kg:n ylläpitoannos saattaa pidentää kliinisesti tehokasta hermolihasliitoksen salpautumista 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 antikoliinistereaseja. Keskimääräinen palautumisaika 25 % :sta 75 % :iin on noin 2 minuuttia ja täydelliseen kliniseen palautumiseen ($T_4:T_1 \geq 0,7$) noin 5 minuuttia, kun käytetään vaikutuksen kumoavaa ainetta keskimäärin tilanteessa 13 % T_1 .

Käyttö iv-infuusiona

Annostus aikuisille ja 2–12 -vuotiaille lapsille

Lihasselaksaatiota voidaan pitää yllä antamalla Nimbexiä infuusiona. Alkuinfuusionopeudeksi suositellaan 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/h). Tällä ylläpidetään 89-99 % T_1 suppressiota seuraten spontaanin palautumisen merkkejä. Kun lihasrelaksaatio on saatu stabiloitua, annoksen 1-2 µg/kg/min (0,06-0,12 mg/kg/h) pitäisi useimmilla potilailla riittää ylläpitämään lihasrelaksaatio 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 sisatrukuuripitoisuudesta, toivotusta lihasrelaksaation asteesta ja potilaan painosta. Taulukko 5 on ohjeellinen laimentamattoman Nimbexin annostelua varten

Taulukko 5: Nimbex 2 mg/ml:n infuusionopeus

Potilaan paino (kg)	Annos (µg/kg/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 lihasrelaksaation progressiiviseen lisääntymiseen tai vähenemiseen. Nimbex-infusion jälkeen spontaani palautuminen lihasrelaksaatiosta 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

Valmisteeseen liittyvät erityispiirteet

Sisatrakuuri lamaa hengitysteiden lihakset samoin kuin muut luustolihakset, mutta sillä ei tiedetä olevan vaikutusta tajunnan tasoon tai kipukynnukseen. 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 hermolihasliitoksen 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 herkillä sioilla sisatrakuuri ei laukaissut tätä oireyhtymää.

Sisatrakuuria ei ole tutkittu potilailla, joilla leikkaus suoritetaan hypotermiassa (25 – 28 °C:ssa). Kuten muidenkin hermolihasliitosta 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 tehoitopotilailla pitkäaikaisen atrakuuri-infuusion jälkeen.

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

Atrakuuria ja muita lääkkeitä saaneiden tehoitopotilaiden on joskus raportoitu saaneen kouristuksia. Näillä potilailla on yleensä ollut yksi tai useampia sellaisia lääketieteellisiä ongelmia, jotka altistavat kouristuksille (esim. kallonmurtuma, enkefalopatia, aivoödeema, viruksenkefaliitti, 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 (klorokini, 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 antikoliiniesteraaseilla.

Tehoa vähentävä vaikutus:

Tehon vähenemistä on nähtävissä kroonisen fenytoiinin tai karbamatsepiinin käytön jälkeen.

Hoito antikoliiniesteraaseilla, 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 Hedelmällisyys, 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.

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 varoimet.

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
Vaikeusasteeltaan vaihtelevia anafylaktisia reaktioita 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
Lihashuonoutta 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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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 riittävä tasolle. Nukutuksen tulee olla täydellistä, sillä Nimbex ei heikennä tajunnan tasoa. Palautumista voidaan jouduttaa antamalla antikoliinistereaseja, 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 kumooa asetyylikoliinin vaikutusta; seurauksena on hermolihaskontraktsiossa tapahtuvan välityksen kompetitiivinen salpaantuminen. Tämä vaikutus voidaan helposti kumota käyttäen antikoliinistereaseja, 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 Farmakokinetiikka

Biotransformaatio/eliminaatio

Sisatrakuuri hajoaa elimistössä fysiologisen pH:n ja lämpötilan vallitessa ns. Hofmann eliminaation (kemiallinen tapahtuma) kautta muodostaen laudanosiniä 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.

Farmakokinetiikka aikuispotilailla

Sisatrakuurin farmakokinetiikka on tutkitulla annosvälillä (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

Farmakokinetiikka vanhuspotilailla

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

Farmakokinetiikka potilailla, joilla on munuaisten tai maksan toiminnanvaja

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

Farmakokinetiikka, kun sisatrakuuri annetaan infuusiona

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

Farmakokinetiikka tehohoitopotilailla

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

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

Yksittäinen mutageeninen tulos lääkellä, 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 siedettävyy

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 % glukosia kuin infuusioliuoksissa, 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 propofoliumulsion 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 jäätymä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ohjeet laimennetun lääkevalmisteen säilytyksestä, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Nimbex 2 mg/ml injektio/infuusioneste, liuos

5 x 2,5 ml

5 x 5 ml

5 x 10 ml

2 x 25 ml

Tyypin I kirkas lasiampulli.

Nimbex Forte 5 mg/ml injektio/infuusioneste, liuos

1 x 30 ml

Tyypin I kirkas lasipullo, jossa on kumikorkki.

Kaikkia pakkauskokoja 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.

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 polyvinyylikloridi- 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 : alfentaniilihydrokloridi, droperidoli, fentanyyliisitraatti, midatsolaamihydrokloridi ja sufentaniiliisitraatti.

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.

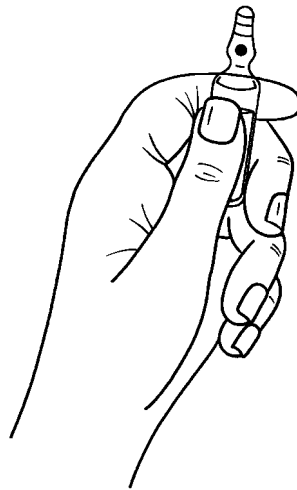
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Nimbex 2 mg/ml injektio/infusioneste, liuos

Ampullin avausohjeet (soveltuvat vain 2 mg/ml ampullille)

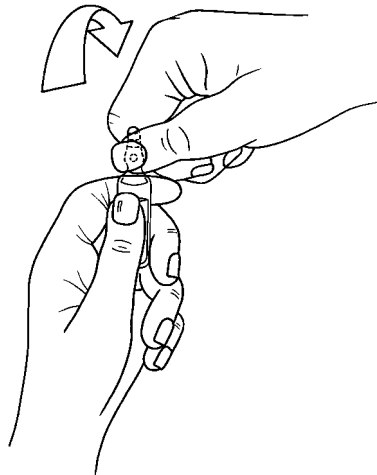
Ampulleissa on ns. OPC (One Point Cut) -avausmekanismi ja ne on avattava seuraavasti:

- 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

31.08.2017